

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 — N° 158

TITRE DE LA THESE

**A propos d'un cas
d'Adénome Langerhansien
associé à une
hyperthyroïdie**

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GARCHER Christiane, née DERY

née le 25 Mai 1935

à Fourchambault (Nièvre)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 — N° 158

TITRE DE LA THESE

**A propos d'un cas
d'Adénome Langerhansien
associé à une
hyperthyroïdie**

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 26 Novembre 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GARCHER Christiane, née DERY

née le 25 Mai 1935

à Fourchambault (Nièvre)



**FACULTE MIXTE
DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
DE LYON**

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE,
membre de l'Institut
M. H. HERMANN,
correspondant de l'Institut.

Doyen :

M. J.-F. CIER

Assesseurs :

MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN,
GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS,
GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS	Physique biologique
(détaché à Beyrouth)	
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du 1 ^{er} âge

GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN Jean	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X. . .	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
X. . .	Chimie biologique et médical ^a
X. . .	Clinique médicale infantile
X. . .	Clinique chirurgicale B

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM.	
CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553409_0022

GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phthisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM.	
FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.
ROLLET	Pharmacie galénique

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie

FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophthalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie.
NOTTER	Gynécologie obstétricale

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Professeur GUINET

Assesseurs : M. le Professeur Agrégé B. SCHOTT

M. le Professeur Agrégé R. MORNEX

M. le Professeur Agrégé R. PUTELAT

A MA CHÈRE MAMAN

Faible témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Le Colonel Jean DÉRY
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MON MARI

A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

En témoignage de toute mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. GUINET

Professeur de Clinique Endocrinologique

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de notre jury de Thèse.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur Agrégé B. SCHOTT

Il a bien voulu faire partie de notre jury de Thèse.

Nous l'assurons de toute notre gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé R. MORNEX

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de nous juger aujourd'hui et nous lui sommes très reconnaissant.

Monsieur le Professeur Agrégé R. PUTELAT

Il nous a guidé avec précision et une inlassable bienveillance dans l'élaboration de ce travail. Il nous a confié de précieux documents et a toujours su nous conseiller judicieusement.

Nous l'en remercions vivement et l'assurons de toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur CABANNE

Nous avons eu la chance de pouvoir suivre ses cours d'Anatomo-pathologie; nous avons admiré la richesse et la précision de son enseignement.

Il nous a guidé de sa grande érudition dans l'élaboration de la partie anatomo-pathologique de cette thèse, et nous lui devons l'examen histologique des pièces anatomiques que nous présentons.

Nous le prions de croire à notre profonde gratitude pour l'extrême bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BOUHEY

Nous le remercions de l'enseignement qu'il nous a prodigué durant notre internat, de la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous accueillir dans son Service, et de la confiance qu'il nous témoigne en nous orientant vers l'Allergologie.

Nous l'assurons de notre respectueux dévouement

A Monsieur le Docteur C. FERRY

Nous le remercions d'avoir bien voulu contribuer à l'élaboration de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE DIJON

Monsieur le Professeur P. ETIENNE-MARTIN

in memoriam

Monsieur le Docteur DUBARD

Monsieur le Docteur VEILLET

Monsieur le Docteur LEBLANC

Monsieur le Docteur COMBET

Monsieur le Docteur PIARD

Monsieur le Professeur BALLIVET

Monsieur le Professeur JEANNIN

Monsieur le Docteur MARTIN

Monsieur le Professeur PORTIER

Monsieur le Docteur DESLANDRES

Monsieur le Professeur CORTET

Monsieur le Professeur Agrégé KLEPPING

*Nous les remercions de l'enseignement qu'ils nous
ont prodigué dans leur Service.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre res-
pectueux attachement.*

A TOUS MES MAITRES

de l'Ecole de Médecine de DIJON

INTRODUCTION

Depuis les travaux de SENDRAIL, en 1927, les hyperinsulinismes par tumeurs pancréatiques se sont multipliées. Malgré le grand nombre de cas étudiés, environ 600 par HANSON, ils suscitent toujours un intérêt considérable par les difficultés de leur diagnostic et de leurs indications thérapeutiques, ainsi que par leurs aspects histologiques, dont la bénignité ou la malignité ne sont pas toujours évidentes.

L'observation que nous rapportons est celle d'un adénome langerhansien associé à une hyperthyroïdie. Elle nous fournit l'occasion d'étudier ces deux affections et d'essayer de préciser la place d'une telle association dans le cadre des syndromes pluriendocriniens.

Le nombre des observations associant un hyperinsulinisme tumoral et une hyperthyroïdie se révèle assez faible. Une revue de la littérature nous permet d'en découvrir trois : la première publication a été faite par GREENLEE en 1937, la deuxième, plus récente, par ZELMANOVITCH en 1962, et la troisième par ZIMMER en 1964.

PLAN DE NOTRE THÈSE

Notre travail sur l'association adénome langerhansien et hyperthyroïdie se divisera en trois chapitres principaux :

Le premier chapitre relate les faits cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques de notre observation personnelle.

Le deuxième chapitre sera consacré aux problèmes posés par les adénomes langerhansiens. Il comprendra lui-même cinq parties :

- Les difficultés du diagnostic d'adénome langerhansien devant des manifestations neuro-psychiatriques.
- Les différentes méthodes qui permettent de confirmer l'hypoglycémie, et de différencier l'hypoglycémie organique de l'hypoglycémie fonctionnelle.
- Les indications thérapeutiques des adénomes langerhansiens.
- Les données histologiques et histochimiques des adénomes langerhansiens sécrétants, et le problème de leur malignité et de leur activité sécrétante.

Le troisième chapitre sera consacré à la discussion concernant les rapports physio-pathologiques unissant les tumeurs pancréatiques et hyperthyroïdie, en tentant de préciser si :

- il ne s'agit que d'une simple coïncidence. Exposé des cas rapportés dans la littérature ;
- l'association hyperthyroïdie et adénomes langerhansiens fait partie des syndromes pluriendocriniens classiques ;
- l'hyperthyroïdie est secondaire à l'adénome langerhansien ;
- l'hyperthyroïdie est la cause de l'adénome langerhansien.

CHAPITRE I

NOTRE OBSERVATION
PERSONNELLE

RÉSUMÉ :

Troubles dépressifs remontant à 1948. Hyperthyroïdie fruste traitée de 1960 à 1962. A 39 ans, en 1962, apparition d'accès de type hystérique et de crises comitiales à jeun. Glycémie 0,42 gr.‰ au cours d'une crise convulsive le lendemain de l'hospitalisation. Epreuve du jeûne mal tolérée. Test au Tolbutamide intra-veineuse positif. Intervention (26/8/1963) : tumeur de la dimension d'une cerise dans la région céphalo-pancréatique. Examen anatomo-pathologique : nésidoblastome avec quelques anomalies architecturales et cellulaires.

Dans les suites opératoires, persistance de troubles anxieux, asthénie, tachycardie à 100, amaigrissement de sept kilogs. Métabolisme de Base sous Nembutal + 20 %, cholestérol 1,90 gr.‰. Iode 131 : courbe de fixation en plateau à 52 % à la 48^e heure. Test de Werner négatif — Cartographie : répartition non homogène de la fixation. Mercapto-Thiazoline puis Lugol. Thyroïdectomie subtotale (19/12/1963) : goitre secondairement toxique.

Revue en juillet 1965, excellent état général, disparition des troubles neuropsychiatriques.

Mademoiselle Madeleine B..., 40 ans, n'a pas d'antécédents héréditaires notables. Elle a une sœur de 42 ans en bonne santé.

Son enfance a été normale, elle a été réglée à 17 ans, régulièrement (28 - 30/6), avec une dysménorrhée.

Elle insiste sur le fait qu'elle a eu un équilibre nerveux parfaitement satisfaisant jusqu'en 1948, date à laquelle a commencé un syndrome dépressif intermittent déclenché par des soucis familiaux et par des déboires sentimentaux.

En octobre 1960, elle présente des palpitations, un amaigrissement de 5 à 6 kilogr. avec de l'anorexie, une thermophobie, des alternatives de diarrhée et de constipation, de l'asthénie et surtout une tendance dépressive avec crises de larme et idées noires. Quelques mois plus tard, son médecin traitant note une augmentation de volume du corps thyroïde et, devant un métabolisme de base à + 14 %, la soumet à un traitement de Frénantol composé, puis de di-bromo et de di-iodo tyrosine, puis de Basdène. L'amélioration est modérée. Il est vrai que l'intéressée continue à s'occuper de sa petite exploitation agricole et ne peut se reposer.

Elle est examinée pour la première fois par le Docteur PUTELAT, le 22 septembre 1961. Cliniquement, il est difficile d'affirmer la persistance de l'hyperthyroïdie. Il existe une hyperplasie diffuse et modérée (35-5-38 cm.) de consistance ferme, non vasculaire, un éclat du regard et une petite rétraction de la paupière supérieure gauche avec une asynergie oculo-palpébrale intermittente. Mais le pouls est à 80, le signe de Tabouret négatif, il n'y a pas de tremblement ni de moiteur des mains, le poids est de 52 kg. pour 1 m. 61 et l'iode protéique est à 7,1 meg % ml., le cholestérol à 1,90 gr.‰. Le Docteur PUTELAT conseille alors une réduction progressive du traitement anti-thyroïdien.

La malade est revue le 15 janvier 1963, sur le plan thyroïdien les faits suivants sont à noter :

Son état s'aggrave dès qu'elle réduit la dose de Basdène, de sorte que pratiquement, elle a fait un traitement continu depuis la précédente consultation. Elle se plaint de thermophobie et elle a un pouls régulier à 92, le goitre a nettement augmenté de volume (37,2 - 39,5 cm.) et un souffle systolo-diastolique est perçu au pôle supérieur gauche. Mais la situation est alors dominée par des accès nerveux de type pithiatique. La malade nous dit qu'à plusieurs reprises

elle a eu des crises au cours desquelles elle brise les objets qui sont à sa portée et se roule par terre; puis tout rentre dans l'ordre après une crise de larme. Elle affirme qu'elle ne perd pas connaissance mais qu'après le paroxysme elle ne se souvient pas de ce qu'elle a fait. L'hospitalisation est conseillée mais pour des raisons sociales elle est différée de quelques mois.

Elle est admise dans le service de Médecine III de l'Hôpital Général le 4 juin 1963. Au cours de l'après-midi elle est contrariée et elle ne prend pas son repas du soir. Le lendemain matin alors qu'elle est laissée à jeun pour les examens de routine, elle présente une crise d'épilepsie généralisée à laquelle nous assistons: perte de connaissance, phase tonique puis clonique, morsure de la langue, pas de modification des réflexes, sudation abondante. Tout rentre spontanément dans l'ordre avant que ne nous parvienne le résultat de la glycémie qui est à 0,42 gr.‰.

Au cours des jours suivants, l'interrogatoire de la malade permet de confirmer l'existence de deux types d'accès:

- d'une part des crises d'hystérie, qui se sont répétées une quinzaine de fois, toujours le matin au petit déjeuner.
- d'autre part, des crises convulsives généralisées, dont le nombre ne peut être précisé et qui surviennent soit pendant le sommeil au petit matin, soit le matin peu après le lever, chaque fois d'ailleurs que le réveil a été particulièrement laborieux, où sa mère est obligée de lui parler fort, de la secouer pour la tirer de son sommeil; elle est alors confuse, couverte de sueurs et peu après, la crise d'épilepsie survient. Entre ces crises, elle conserve les troubles psychiques notés depuis 1948: bouffées dépressives et épisodes de névrose d'angoisse qui sont en relation étroite avec une personnalité névrotique indiscutable, de type hystérophobique (Dr Oudot).

Les données cliniques sont superposables à celles du précédent examen. Le poids est à 50,5 kg, la T.A. à 12/8, le pouls à 90. A noter toutefois un petit hippocratisme digital, mais il n'y a pas de myxœdème pré-tibial. Le goitre est inchangé, la palpation abdominale est négative.

Les investigations sont alors orientées vers le diagnostic d'hyperinsulinisme.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Bilan de l'hypoglycémie

— **LES GLYCÉMIES A JEUN** (au technicon) oscillent entre 0,38 gr. et 0,60 gr.‰ au cours de 21 dosages portant sur une période de deux mois et demi.

— LE CYCLE GLYCÉMIQUE:

Le 14 juin 1963, la glycémie était à 0,50 gr. à 8 heures, à 0,52 gr. à midi et à 0,60 gr. à 19 heures.

— **L'ÉPREUVE DE JEÛNE** de durée relativement brève (de 18 heures à midi le lendemain) entraîne une crispation des mâchoires et des céphalées, mais il n'y a pas de sudation, ni de crises convulsives. La glycémie est à 0,48 gr.‰ à 8 heures et à 0,38 gr.‰ à midi.

— **L'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE** (après ingestion de 50 gr. de glucose) le 10 juin 1963:

1 ^e prélèvement à 8 heures	: 0,50 gr.‰
2 ^e prélèvement après ingestion de glucose	
à 8 heures 1/2:	1,10 gr.‰
3 ^e prélèvement à 9 heures	: 1,38 gr.‰
4 ^e prélèvement à 9 heures 1/2:	1,30 gr.‰
5 ^e prélèvement à 10 heures	: 1,03 gr.‰
6 ^e prélèvement à 10 heures 1/2:	0,64 gr.‰

— HYPOGLYCÉMIE INSULINIQUE avec 5 unités d'insuline montre :

1 ^e	prélèvement - glycémie :	0,54 gr.‰
2 ^e	prélèvement - glycémie :	0,28 gr.‰
3 ^e	prélèvement - glycémie :	0,38 gr.‰
4 ^e	prélèvement - glycémie :	0,42 gr.‰
5 ^e	prélèvement - glycémie :	0,50 gr.‰
6 ^e	prélèvement - glycémie :	0,40 gr.‰
7 ^e	prélèvement - glycémie :	0,40 gr.‰
8 ^e	prélèvement - glycémie :	0,40 gr.‰

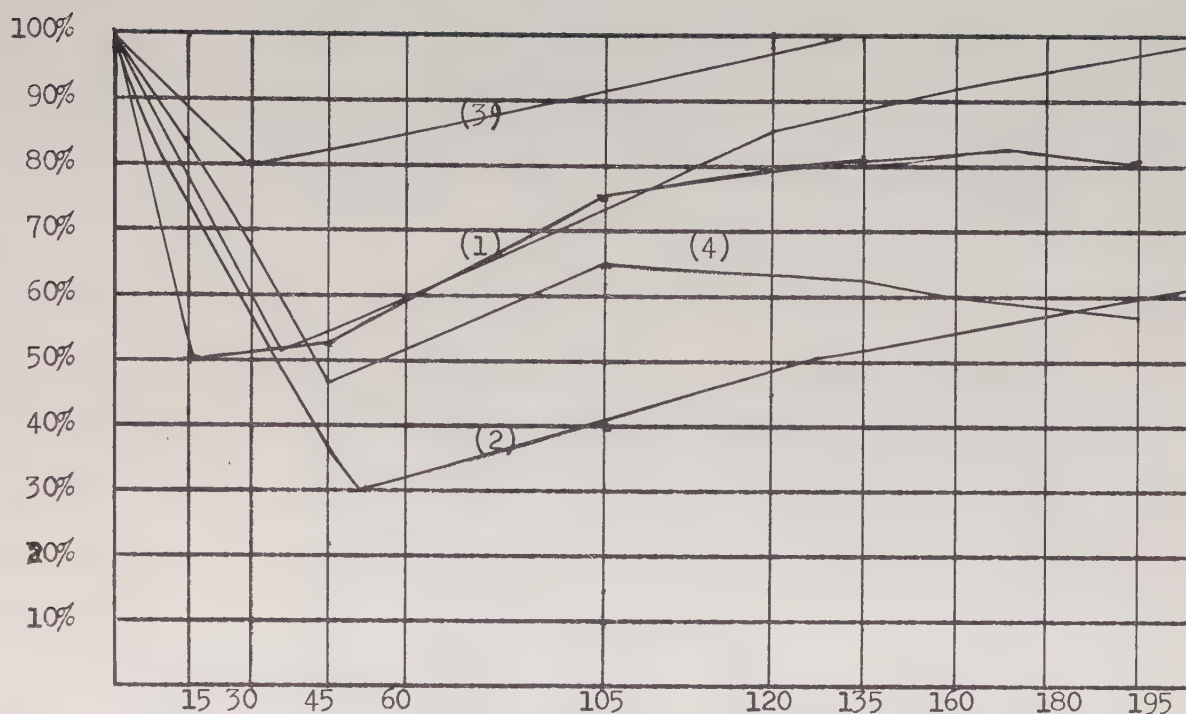
— ÉPREUVE AU TOLBUTAMIDE IV, à jeun est difficilement interprétable du fait du chiffre très bas de la glycémie de départ ; cependant, il faut en tenir compte en raison de la durée prolongée de l'hypoglycémie induite et de la survenue tardive d'un malaise avec céphalées, vue brouillée et sudation.

1 ^e	glycémie avant injection	8 h.	: 0,44 gr.‰
2 ^e	glycémie après injection	8 h. 15 :	0,38 gr.‰
3 ^e	— — —	8 h. 45 :	0,34 gr.‰
4 ^e	— — —	9 h. 15 :	0,34 gr.‰
5 ^e	— — —	10 h. 15 :	0,32 gr.‰
6 ^e	— — —	10 h. 45 :	0,32 gr.‰
7 ^e	— — —	11 h. 15 :	0,34 gr.‰
8 ^e	— — —	12 h. 15 :	0,53 gr.‰

— Une deuxième épreuve au Tolbutamide IV, faite trois heures après le repas, entraîne une chute de la glycémie à 48 % du taux de départ. Cette courbe est difficile à interpréter, la chute de la glycémie se situant entre le taux de l'hyperinsulinisme fonctionnel et organique, mais l'absence de remontée paraît être en faveur d'une étiologie organique.

1 ^e	glycémie avant injection :	0,95 gr.‰	soit 100 %
2 ^e	— après —	: 0,80 gr.‰	soit 84 %
3 ^e	— — —	: 0,46 gr.‰	soit 48 %
4 ^e	— — —	: 0,61 gr.‰	soit 64 %
5 ^e	— — —	: 0,58 gr.‰	soit 61 %
6 ^e	— — —	: 0,57 gr.‰	soit 60 %
7 ^e	— — —	: 0,56 gr.‰	soit 59 %

TEST AU TOLBUTAMIDE IV



- (1) hyperinsulinisme fonctionnel
- (2) hyperinsulinisme organique
- (3) sujet normal
- (4) notre malade

— L'HYPERGLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE avec 1 mgr. est négative :

1 ^e	prélèvement à 8 h.	à jeun : 0,56 gr.‰
	injection de 1 mgr. d'adrénaline	
2 ^e	— 9 h. 15	: 0,58 gr.‰
3 ^e	— 9 h. 30	: 0,54 gr.‰
4 ^e	— 10 h.	: 0,50 gr.‰
5 ^e	— 10 h. 30	: 0,48 gr.‰
6 ^e	— 11 h.	: 0,44 gr.‰
7 ^e	— 11 h. 30	: 0,46 gr.‰
8 ^e	— 12 h.	: 0,48 gr.‰

— Les tests à la leucine et au glucagon n'ont pas été pratiqués à ce moment-là.

— L'ÉTUDE DE L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAMME montre un rythme irrégulier. L'hyperpnée augmente les irrégularités. Il n'y a pas de foyer.

Un nouvel électroencéphalogramme sous injection d'insuline (5 cc.) et de sérum glucosé hypertonique (50 cc.) confirme le rôle de l'hypoglycémie sur les altérations électroencéphalographiques et leur conection par l'injection de sérum glucosé.

Exploration cortico — surrénalienne

- Ionogramme: sodium: 136,22 meq ‰
potassium: 4,26 meq ‰
chlore: 105 meq ‰

— test à la métapyrone: dose de 4 gr.

Les prélèvements sont effectués, avant le test, pendant, le 1^{er} jour après et le 2^{me} jour après. La diurèse est de 1500 ml. — 3200 ml. — 1500 ml. — 2100 ml.

Les 17 CS/24 h.: 9 mgr. — 10,80 mgr. — 6 mgr. — 8,40 mgr.

Les 17 OH/24 h.: 5,25 mgr. — 11,84 mgr. — 13,50 mgr. — 9,45 mgr.

DOSAGE DES CATÉCHOLAMINES URINAIRES

- volume: 1420 ml.
- adrénaline: 56 meg/l.
- noradrénaline: 11 mcg/l. normale: 150 mcg/l.

Exploration thyroïdienne

Le métabolisme de base sous nembital est successivement à: + 21,7 %, + 9,69 % et + 16,28 %.

- L'IODÉMIE à 6,15 microgrammes pour 100 cc.
- LE CHOLESTÉROL à 2,32 gr.

Bilan phosphocalcique

- calcémie: 95 mg/l.
- phosphorémie: 36 mg/l.
- calciurie: 170 mg/l.
- phosphaturie: 310 mg/l.

La radiographie de la selle turcique est normale.

Le fond d'œil est normal.

L'indication opératoire est posée en raison:

- de la crise d'épilepsie survenue à jeun le lendemain de l'admission et au cours de laquelle la glycémie a été trouvée à 0,42 gr.
- de la constatation de glycémie à jeun régulièrement basse entre 0,38 gr.‰ et 0,60 gr.‰.
- de la mauvaise tolérance de l'épreuve du jeûne.
- de l'absence de remontée de glycémie à la fin du test à la tolbutamide.

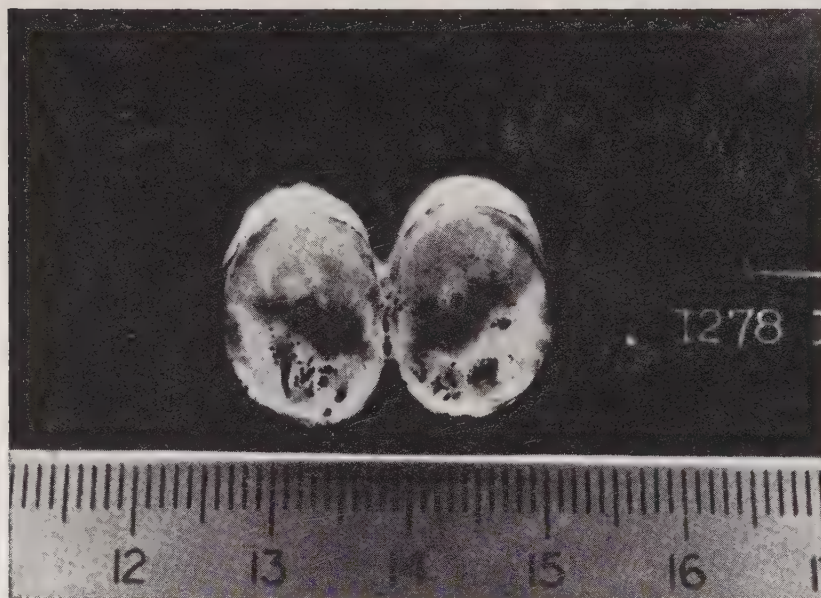
INTERVENTION LE 26 AOUT 1963 (Docteur FERRY)

« Laparatomie transversale sus-ombilicale sectionnant les deux droits à un doigt au-dessus de l'ombilic. Le foie et les voies biliaires, l'estomac paraissent normal. L'exploration du corps et de la queue du pancréas à travers le petit épiploon effondré les montre parfaitement souples, de consistance et de coloration normales; par contre, dans la tête on palpe d'emblée un nodule des dimensions d'une petite cerise, arrondi, très dur, qui siège en plein parenchyme juste sous le genu superius. On décolle l'angle et on effectue un très large décollement duodéno-pancréatique qui libère complètement la face postérieure du pédicule hépatique et celle du duodéno-pancréas jusqu'au niveau de l'isthme à gauche de la ligne médiane. Tête et isthme sont d'ailleurs souples. Le nodule se palpe aussi bien sur la face postérieure que sur la face antérieure. Il semble très proche du bas-choledoque et en conséquence on découvre le choledoque sus-duodénal et on le cathétérise vers le bas. On constate en effet que la tumeur est à quelques millimètres du canal biliaire; par la face postérieure on incise alors le parenchyme pancréatique sur la saillie du nodule. Celui-ci est de teinte violacée et limité par une capsule très bien individualisée. On le dissèque

progressivement en liant au fur et à mesure les tractus qui le reliaient au tissu pancréatique en contrôlant la voie biliaire. Une fois l'énucléation réalisée, la logette pancréatique est parfaitement exsangue, elle n'est limitée en avant que par un ou deux millimètres de parenchyme. On est resté à quelques millimètres du cholédoque et le canal de Wirsung n'a pas été vu. Un drain de Kher est mis dans la cholédocotomie. Fermeture de la paroi en quatre plans, laissant une lame en regard du décollement sortant par une contre-incision du flanc. Une biopsie est pratiquée dans le pancréas sain non loin de la tumeur. »

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Professeur CABANNE) — E 1278 — 26/8/1963



L'adénome langerhansien

« La tumeur pèse 6 gr. Sa taille est celle d'un œuf de poule. Elle paraît bien encapsulée avec une teinte violine. A la coupe, ses tranches de section sont bigarrées, tantôt rougeâtres, tantôt rosâtres, avec un fin réseau violacé. L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un nésidioblastome caractéristique construit partout, sur un nodule endocrinien, en cordons cellulaires intriqués à un abondant réseau de capillaires sanguins collobés ou dilatés. Dans son ensemble, la tumeur se montre grossièrement encapsulée, démunie de mitoses et quiescente; elle semble donc bénigne. Cependant, cette capsule est irrégulière, épaisse ou mince et pénétrée de façon importante en plusieurs points par des noyaux néoplasiques. De plus, les travées endocriniennes sont de taille très variables, tantôt étroites, tantôt très larges. Enfin, un certain degré de désorganisation structurale, d'anisocytose et d'anisocaryose se remarque. Il semble que la notion de bénignité puisse être retenue et que les anomalies architecturales ou cellulaires rencontrées soient plus en rapport avec des phénomènes irritatifs communs qu'avec une activité prolifératrice de la tumeur. »

« Les colorations spéciales effectuées (Technique de P. MASSON, de MAC MANUS, de LAIDLAND, de GOMORI, de SOUDAN...) ne font que confirmer le diagnostic de nésidioblastome et la nature β des cellules néoplasiques. »

« Le pancréas au contact de la tumeur est normal au point de vue endocrinien. Un seul fait mérite d'être noté: l'absence presque totale d'îlots de Lan-

gerhans dans les lobules alors qu'il s'en trouvait dans la capsule même de la tumeur. »

Les suites opératoires ont été simples.

Le premier jour, la glycémie varie entre 1,29 gr. et 2,45 gr. avec une flèche hyperglycémique à 3,72 gr. (trois heures après l'intervention). Les jours suivants elle se stabilise autour de 1,50 gr. Un traitement d'anti-enzymes est institué pendant cinq jours, ainsi que du sérum glucosé hypertonique à 10 % avec 10 unités d'Insuline.

Mais l'état de la malade n'est pas nettement amélioré; il persiste une asthénie importante, des céphalées persistantes, des fringales; en effet, la malade ressent des besoins de manger, très peu de temps après les repas, entre 1/2 heure à 2 heures. Cependant on ne retrouve pas de grandes crises hypoglycémiques depuis l'intervention.

— Les différentes glycémies pratiquées montrent des chiffres oscillant entre 0,74 gr. et 1,37 gr.‰.

— Les épreuves d'hyperglycémies et d'hypoglycémies provoquées ne sont pas tout à fait normales.

HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

1 ^e glycémie :	0,82 gr.‰
2 ^e — :	1,68 gr.‰
3 ^e — :	1,34 gr.‰
4 ^e — :	1,28 gr.‰
5 ^e — :	1,20 gr.‰
6 ^e — :	1,17 gr.‰
7 ^e — :	1,20 gr.‰
8 ^e — :	0,96 gr.‰

HYPOGLYCÉMIE PROVOQUÉE

1 ^e glycémie 8 h.	: 0,96 gr.‰
injection intraveineuse de 7 unités d'Insuline ordinaire.	
2 ^e glycémie 8 h. 30 :	0,36 gr.‰
3 ^e — 9 h.	: 0,46 gr.‰
4 ^e — 9 h. 30 :	0,48 gr.‰
5 ^e — 10 h.	: 0,60 gr.‰
6 ^e — 10 h. 30 :	0,69 gr.‰
7 ^e — 11 h.	: 0,72 gr.‰
8 ^e — 11 h. 30 :	0,79 gr.‰

LES ÉPREUVES AU GLUCAGON

montrent une réponse nettement anormale :

la première épreuve montre une flèche hyperglycémiant à la 30^e et 10^e minute suivie d'une hypoglycémie persistant après deux heures.

1 ^e glycémie 8 h. 15 :	0,62 gr.‰
injection de glucagon intra-musculaire	
2 ^e glycémie 5 min. après l'injection :	0,72 gr.‰
3 ^e — 10 min. — — :	0,82 gr.‰
4 ^e — 15 min. — — :	0,80 gr.‰
5 ^e — 30 min. — — :	0,92 gr.‰
6 ^e — 45 min. — — :	0,70 gr.‰
7 ^e — 60 min. — — :	0,50 gr.‰
8 ^e — 120 min. — — :	0,51 gr.‰
9 ^e — 150 min. — — :	0,51 gr.‰

1 ^e glycémie	8 h. 15 :	0,68 gr.‰		
injection de glucagon				
2 ^e glycémie	5 min. après l'injection :	0,70 gr.‰		
3 ^e	— 10 min. — —	0,96 gr.‰		
4 ^e	— 15 min. — —	1,08 gr.‰		
5 ^e	— 30 min. — —	0,60 gr.‰		
6 ^e	— 45 min. — —	0,60 gr.‰		
7 ^e	— 60 min. — —	0,62 gr.‰		
8 ^e	— 2 h. — —	0,66 gr.‰		

LE TEST AU TOLBUTAMIDE

1 ^e glycémie (avant l'injection)	15 h.	: 1,01 gr.‰
2 ^e — (après l'injection)	15 h. 15 :	0,52 gr.‰
3 ^e — — — —	15 h. 45 :	0,54 gr.‰
4 ^e — — — —	16 h. 45 :	0,75 gr.‰
5 ^e — — — —	17 h. 15 :	0,80 gr.‰
6 ^e — — — —	17 h. 45 :	0,82 gr.‰
7 ^e — — — —	18 h. 15 :	0,80 gr.‰

En raison d'un amaigrissement de sept kilogs depuis l'intervention pancréatique, d'une tachycardie permanente entre 100 et 120 et de la persistance des troubles névrotiques, l'attention se porte à nouveau sur le corps thyroïde. L'hyperplasie thyroïdienne est diffuse, au sein de laquelle on distingue deux nodules isthmiques et un nodule à droite, un très léger souffle carotidien est perçu. On ne note pas de signes oculaires importants, sauf une petite asynergie intermittente; il n'y a pas de photophobie.

Les données des examens complémentaires sont les suivants :

— LE MÉTABOLISME DE BASE :

- avant Nembutal est augmenté de 31 %
- sous Nembutal 20 %

— LE CHOLESTÉROL est à 1,90 gr.

— L'ÉPREUVE DIAGNOSTIQUE A L'IODE 131 :

(Clinique endocrinologique de la Faculté de Médecine de Lyon, Professeur GUINET)

— Fixation globale pour la réaction thyroïdienne :

- à la 6^e heure : 47 % de la dose
- à la 24^e heure : 51 % (normale 20 à 45 %)
- à la 48^e heure : 52 %

— L'élimination urinaire :

- en 24 heures : 28,4 % de la dose
- en 48 heures : 29,9 % (normale : 40 à 60 %)

— LE TEST DE WERNER est négatif

— Fixation globale pour la région thyroïdienne :

- à la 6^e heure : 41 %
- à la 24^e heure : 46 %
- à la 48^e heure : 44 %

— L'élimination urinaire :

- en 24 heures : 9,9 %
- en 48 heures : 11,3 %

— **LA CARTOGRAPHIE THYROÏDIENNE** montre une localisation multiadénomateuse, ce qui permet d'affirmer l'existence d'un goitre secondairement toxique.

L'indication opératoire est alors posée, après médication pré-opératoire au thyroïdan. Après trois semaines de thyroïdan, une amélioration très nette apparaît avec régression de la tachycardie, prise de poids de six kilogs, transformation de l'état nerveux. Le thyroïdan est alors remplacé par un lugol fort (30 puis 40 gouttes par jour). La malade est adressée au chirurgien.

INTERVENTION LE 19 DÉCEMBRE (Docteur FERRY)

« Incision en cravate. Le goitre s'étend aux deux lobes, mais prédomine franchement sur le lobe droit. Le tissu thyroïdien est déformé par de très nombreux nodules de taille inégale souvent kystiques. A droite, il se fait un prolongement postéro-inférieur qui plonge le long du bord externe de l'œsophage. Thyroïdec-tomie totale à droite, sub-totale à gauche où on laisse un petit pont de parenchyme dont la qualité ne paraît pas très satisfaisante, car le processus pathologique s'étend vraiment à tout le lobe. Fermeture plan par plan sur une lame. »

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Professeur CABANNE) — (E 104 — 19/12/1963)

La pièce de thyroïdectomie sub-totale pèse 140 gr. Elle comprend :

- un lobe droit irrégulier et pluri-nodulaire
- un lobe gauche extérieurement normal
- une zone isthmique déformée par un noyau de la taille d'une cerise.

A la coupe, les différentes régions montrent un parenchyme lobulé, tantôt colloïde, tantôt dense ou subsistant en fonte nécrotico-hémorragique. De plus, au niveau du lobe droit, l'un des lobules gros comme une noix, se différencie des autres par une texture homogène et par une teinte blanchâtre.

Examen microscopique

1°) — **LOBE DROIT** : Quatre prélèvements ont été effectués sur le lobe ; l'un au niveau du lobule pâle et homogène ; les trois autres au niveau des zones pluri-nodulaires d'aspect colloïde.

— Le lobule pâle possède la structure d'un adénome vésiculaire quiescent, fait de vésicules inégales entre elles, à la colloïde abondante et à l'épithélium cubique occasionnellement papillaire. Il s'y ajoute des plages d'hémorragies pigmentées d'hemosidérine.

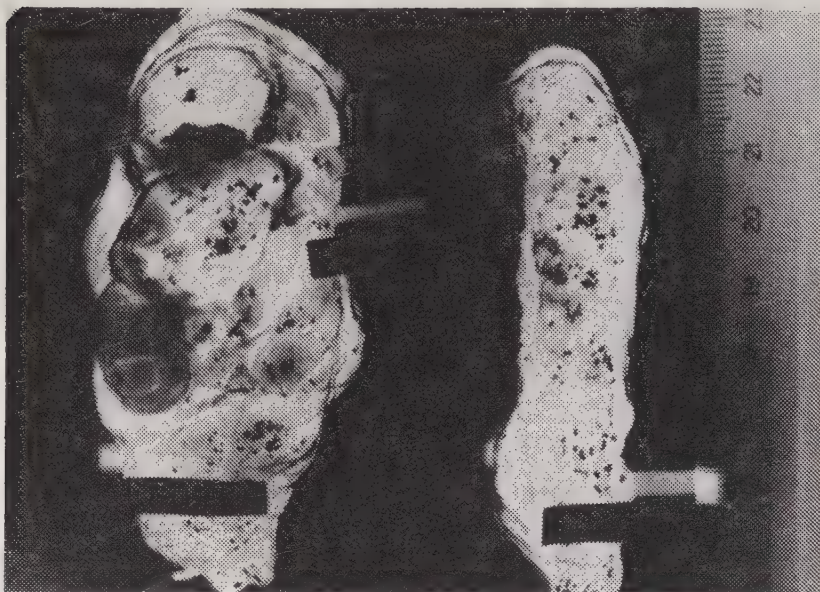
— Les trois autres prélèvements correspondent à un parenchyme thyroïdien irrégulièrement lobulé par de minces cloisons fibreuses. Les plages vésiculaires ainsi délimitées sont polymorphes, tantôt faites de grosses vésicules en état de repos, tantôt formées de petites vésicules à l'épithélium cylindrique, papillaire et hypersécrétant. En certains points se remarquent, en outre, des cellules vésiculaires oxypliées au cytoplasme granuleux. Il s'y ajoute des amas lymphocytyaires ou plus rarement épithélioïdes et giganto-cellulaires.

2°) — **LOBE GAUCHE** : Structure comparable avec zones tantôt quiescentes, tantôt hypersécrétantes. Par places, existent de larges nappes fibro-hyalines disséquant le parenchyme thyroïdien.

3°) — **NODULE ISTHMIQUE** : Les lésions sont aussi polymorphes que celles précédemment observées au niveau du lobe gauche. La lobulation paraît nettement dessinée et en un point s'individualise en début de formation sidéocalcaire.

CONCLUSIONS

Altérations complexes de dysthyroïdie avec zone d'involution iodée et zone de désintégration hémorragique.



Le deux lobes thyroïdiens

Après dix-huit jours d'hospitalisation en milieu chirurgical, la malade sort. Ses signes de dysthyroïdie ont disparu, son état général est très bon.

Les suites de cette deuxième intervention ont été remarquablement simples. La malade quitte le Service le 12/12/1963. Nous avons eu l'occasion de la revoir au mois de juillet 1965, son état est excellent, ses troubles neuro-psychiques ont disparu, même sa tendance dépressive ancienne que nous ne pensions pas améliorer par le traitement de l'hypoglycémie et de l'hyperthyroïdie. Elle n'a aucun malaise hypoglycémique. Enfin le petit hippocratisme digital a disparu.

CHAPITRE II

LES PROBLÈMES POSÉS PAR LES ADÉNOMES LANGERHANSIENS

L'intérêt de cette observation est d'associer chez une même malade une atteinte pancréatique sous l'aspect d'un nésioblastome et une atteinte thyroïdienne sous l'aspect d'un goitre secondairement toxique. S'il a été relativement facile de mettre en évidence l'hyperthyroïdie, il a été beaucoup plus difficile de porter le diagnostic d'hypoglycémie, et ensuite celui d'hypoglycémie organique. En effet, notre malade a été considérée pendant plusieurs mois comme une pithiatique pure, ceci, d'autant plus qu'elle présentait depuis 1948 des antécédents de dépression nerveuse et d'épisodes de névrose d'angoisse; et il a fallu attendre la survenue de crises d'épilepsie généralisée, le matin à jeûn, pour que le diagnostic d'hypoglycémie soit envisagé.

Nous savons en effet que les manifestations neuro-psychiatriques de l'hypoglycémie sont d'un très grand polymorphisme; elles varient d'un malade à l'autre, et chez un même malade d'une crise à l'autre. Tous ces aspects peuvent se voir, depuis le classique coma hypoglycémique jusqu'aux convulsions, syndromes déficitaires ou états démentiels, réalisant de véritables encéphalopathies qui ont été étudiées par BOUDIN, LAURAS et LABET en 1960. Et c'est dans ce polymorphisme que réside la difficulté du diagnostic d'hypoglycémie.

PARAGRAPHE I

Les aspects neuro-psychiatriques de l'hypoglycémie

A l'occasion de cette observation nous allons rappeler les différents aspects neuro-psychiatriques de l'hypoglycémie.

I. — MANIFESTATIONS PAROXYSTIQUES

— LE PLUS CLASSIQUE ET LE PLUS FACILE A DIAGNOSTIQUER DES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES EST LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Celui-ci peut être annoncé par quelques signes prémonitoires tels que des troubles psychiques à type d'anxiété, d'agitation ou des troubles neuro-végétatifs à type de sueurs, de pâleur, de nausées ou de palpitations.

Mais le plus souvent le début est brutal, sans prodrome, sans convulsions, véritablement apoplectiforme, survenant souvent la nuit, le malade passant sans transition du sommeil normal au coma.

Le coma peut être plus ou moins profond, le malade ne répond ni aux ordres, ni aux questions, ou bien il est seulement stuporeux et de vives incitations le font réagir, comme nous le trouvons chez notre malade. Au coma s'associent des contractions irrégulièrement réparties, mais dont la plus constante est le trismus; des convulsions quelquefois d'apparition tardive comme l'a noté LAROCHELLE; une vivacité des réflexes tendineux, un signe de Babinski bilatéral, un faciès souvent vultueux et couvert de sueurs. L'évolution de ce coma est en général réversible soit spontanément, soit après injection de sérum glucosé hypertonique. La récupération peut se faire en quelques minutes: 30 minutes pour CONN, une heure pour BOUDIN; mais aussi en plusieurs heures: 12 heures pour BOULET, 30 heures pour LAROCHELLE, 34 heures pour DELAY.

Mais il faut se méfier des rechutes possibles si l'apport glucosé est trop faible ou trop bref. Enfin, certains ne guérissent pas malgré un apport considérable de sucre, on a incriminé un œdème cérébral avec engagement déclenché par l'hypoglycémie (MIROUZE) ou une hypotension ventriculaire; quelquefois apparaît une hémorragie méningée.

Retenons l'extrême gravité du coma persistant malgré le rétablissement de la glycémie, il traduit de grands désordres nerveux, d'ordre métabolique ou vasomoteur qui risquent d'être irréversibles.

Le taux de la glycémie au-dessous de 0,40 gr. confirme le diagnostic, mais il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre l'importance des signes cliniques et le degré de la glycémie.

— A côté du coma, LES PHÉNOMÈNES CONVULSIFS sont très fréquents au cours de l'hypoglycémie. Ils constituent l'une des formes d'épilepsie métaboli-

que. BREIDAHN signale 37 cas avec des crises convulsives sur un total de 91 observations à la Mayo Clinic.

Les crises généralisées sont les plus fréquentes avec successivement phase tonique et clonique (ALAJOUANINE, BOUDIN, GRENIER, THOMERET, DARNAUD, LAROCHE, BOULIN et notre observation personnelle).

Mais les crises focales ne sont pas rares : tantôt elles sont Bravais-Jacksonniennes comme dans l'observation de BICKERSTAFF : Epilepsie motrice droite prédominant à la face ou à la main au cours d'épisodes confusionnels avec amnésie post-critique. De même, dans l'observation de BOUDIN : clonies des membres supérieurs droits avec extension de la jambe droite. Tantôt ce sont des crises temporales avec leur polymorphisme et leur riche symptomatologie (observation de GACHES J.). Une crise focalisée peut l'ailleurs se généraliser (observation de BOUDIN, crise généralisée après début au membre supérieur droit). A noter que les traitements anticomitiaux ont une action nulle ou très modeste sur ces crises (RICHARDSON, GRENIER, CONN, RUNGE et BOUDIN) alors que la cortisone à petite dose semble bénéfique (SIGWALD).

— **LES DÉFICITS MOTEURS** sont possibles, leur début peut être brutal évoquant une affection vasculaire, ou progressif, extensif, durable, faisant redouter une néoformation. L'évolution de ces paralysies est bonne, puisque la réversibilité est en général rapide. Ce sont en général des paralysies d'origine centrale à type d'hémiplégie, de monoplégie brachiale ou crurale. On relève plusieurs cas dans la littérature.

- SKILLERN rapporte le cas d'une jeune fille de 14 ans qui a présenté chaque matin une hémiplégie disparaissant après le petit déjeuner.
- BASS, celui d'une femme de 28 ans avec hémiplégie droite suivie de paresthésie de la jambe droite, puis aphasie quelques heures plus tard, guérison le lendemain.
- THOMERET, celui d'un malade présentant une paralysie faciale centrale avec aphasie transitoire disparaissant rapidement.
- RICHARDSON, celui d'un homme de 31 ans qui présente en fin de matinée une paralysie transitoire du bras droit et de la jambe droite. L'électro-encéphalogramme montre successivement des anomalies paroxystiques temporales gauches, puis ensuite droites avec Babinski gacuhe.

— **LES TROUBLES SENSITIFS** sont très divers, l'atteinte de la sensibilité subjective peut être précoce, quelquefois associée à d'autres troubles mineurs : diplopie, asthénie, malaise (LUCKENS, RUNGE) ; le plus souvent ils surviennent au cours d'accidents hypoglycémiques graves volontiers récidivants (MUDLER) surtout après coma (BOUDIN, ALAJOUANINE).

Il s'agit de paresthésie à type de fourmillement, démangeaisons, brûlures, sensations électriques (TRETROVAN) Elles sont le plus souvent localisées aux extrémités des membres avec ou sans atteinte péri-buccale (MULDER en signale 15 cas, ALAJOUANINE, GARLAND le notent également). Mais elles peuvent être généralisées comme c'est le cas de deux malades rapportés par RICHARDSON et MEYER.

La sensibilité objective est indemne pendant longtemps.

- Les anomalies constatées sont variables. Surtout altération du sens de la position et de la sensibilité osseuse, parfois hypoesthésie tactile (ALAJOUANINE), douloureuse (MULDER).

- Des fasciculations péribucales et linguales ont pu être notées (ALAJOUANINE).
- L'évolution de ces troubles sensitifs est variable. Souvent transitoires, surtout au début de la maladie, ils peuvent devenir durables et permanents surtout lorsqu'ils surviennent au décours du coma.

— **LES CRISES DE NARCOLEPSIE** peuvent être l'un des symptômes dominants.

- BOUDIN signale le cas d'une jeune femme de 23 ans qui est prise au cours d'une messe de première communion d'un besoin irrésistible de dormir et qui s'endort deux heures environ.
- BOULIN, celui d'une jeune fille de 14 ans ayant des crises de sommeil dans le milieu de l'après-midi calmées par la prise de thé ou de jus de fruits.
- DELAY, le cas d'une femme hospitalisée pour « sommeil hystérique » avec accès irrésistibles de sommeil isolés ou associés à une brusque cataplexie. Après 10 ans d'évolution, c'est à la suite de deux accès très longs que l'hypoglycémie est trouvée.

Il faut également noter, qu'en dehors de ces crises, les sujets atteints d'hyperinsulinisme ont des difficultés à sortir du sommeil de la nuit, et n'arrivent pas à se réveiller (comme c'est le cas du malade de DARNAUD, et de notre malade); surtout lorsqu'il y a eu la veille une fatigue inhabituelle (examen, bal...).

— **LES TROUBLES VISUELS** sont fréquents, soit à type de diplopie, inconstante, soit de baisse transitoire de l'acuité visuelle, soit un syndrome de Parinaud comme l'a signalé BOUDIN.

Il est possible d'ailleurs d'observer des troubles oculaires transitoires et isolés apparaissant bien avant que le tableau d'hypoglycémie ne devienne typique. BOUDIN signale un accès transitoire de diplopie chez un malade au cours d'une promenade en voiture, quatre ans avant que le diagnostic ne soit posé. De même un malade de SKILLERN présenta, deux ans avant le diagnostic d'hypoglycémie, une cécité transitoire à la fin d'une partie de golf qui a disparu avec la prise d'aliments.

— **LES TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE** au cours de certains accès d'hypoglycémie sont bien connus. Mais c'est leur survenue à horaire fixe (GRENIER et GARNAND) et l'examen clinique négatif en dehors de l'accès qui les caractérisent.

— **LES TROUBLES NEUROLOGIQUES COMPLEXES** offrent beaucoup de difficultés pour le diagnostic, la symptomatologie multiple suggère une atteinte pluri-focale. Ses aspects cliniques peuvent être très variables. BOUDIN signale le cas

d'un malade présentant des crises psycho-motrices avec déficit moteur droit et troubles du langage, des épisodes confusionnels avec syndrome de Parinaud, un état mal épileptique. RICHARDSON décrit un syndrome pyramidal, tantôt droit, tantôt gauche avec foyer électrique variable.

— A côté de ces troubles neurologiques, aussi fréquents que divers, **LES ACCIDENTS PSYCHIATRIQUES** sont très polymorphes, variables, réversibles.

— Tantôt ils se manifestent par une **activité psycho-motrice importante**: Le malade de BOUDIN embrasse le domestique, sanglote dans le téléphone, parle comme un homme ivre, avec amnésie partielle; la malade d'ALAJOUANINE s'égare à plusieurs reprises dans un village qu'elle connaît bien.

— Tantôt l'accès se manifeste par un **état d'excitation** plus ou moins violent, avec agitation, agressivité, euphorie, cris, tentative de suicide. BOUDIN, en 1950, décrit le cas d'une malade ayant présenté agitation, cris, sueurs abondantes. A plusieurs reprises rires immotivés, refus d'examen qui font évoquer le diagnostic de pithiatisme par le médecin de garde et l'incite à refuser l'injection de sérum glucosé que la malade lui réclamait entre deux crises.

— Tantôt les **phénomènes psycho-sensoriels** sont au premier plan réalisant des états confuso-oniriques à type d'hallucinations auditives. BASS décrit le cas d'un malade ayant présenté quatre épisodes psychotiques au début de la maladie, avec hallucinations auditives. L'E. E. G. pratiqué après un accès montre des ondes lentes à maximum frontal. Les accès surviennent en fin d'après-midi.

II. — LES ACCIDENTS PROLONGÉS OU PERMANENTS

On a décrit en effet de nombreuses **MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES** durables: hémiplégie, syndromes parkinsoniens, choréo-athétose, état pseudo-bulbaire, rigidité diffuse plus ou moins importante.

— **LE SYNDROME AMYOTROPHIQUE** mérite une place à part en raison de sa relative fréquence. BOULIN, en 1945, décrit chez une jeune fille de 14 ans à la phase terminale d'une hypoglycémie grave une quadriplégie flasque amyotrophique avec aréflexie tendineuse, Babinski bilatéral, absence de troubles sensitifs objectifs. DECHAUME et SCHOTT, en 1948, décrivent chez un malade de 24 ans présentant une hypoglycémie grave, une atrophie des muscles de l'éminence thénar.

BREUDALH et MULDER, en 1956, publient indépendamment: l'un, 7 cas d'amyotrophie progressive, l'autre 20 cas.

En règle générale, le syndrome amyotrophique s'installe au décours d'un ou plusieurs accidents francs de l'hypoglycémie (coma, état stuporeux prolongé). Il siège le plus souvent aux quatre membres, quelquefois seulement aux mains et aux pieds. Quelques rares cas à localisation proximale ont été décrits (BARRIS, BOULET). L'amyotrophie s'accompagne d'une diminution proportionnelle de la force musculaire. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être normaux plus souvent les achilléens sont diminués voire abolis, plus rarement cette aréflexie est plus étendue, même généralisée (cas de WILLNER, cité par MULDER).

Les paresthésies sont fréquentes dans les territoires touchés. Mais les troubles de la sensibilité objective sont rares, portant surtout sur la sensibilité profonde. L'électromyogramme montre un tracé neurogène. Le mécanisme de ces

troubles a été fortement discuté; on a incriminé la coexistence fortuite d'une sclérose latérale amyotrophique, d'une hyperparathyroïdie. Mais un fait est certain, c'est l'arrêt de la progression de l'amyotrophie lors de l'exérèse. Cette donnée s'appuie sur une surveillance post-opératoire prolongée qui peut atteindre plusieurs années (cas de RICHARDSON), mais il faut noter que la récupération se fait lentement. La malade de BARRIS a récupéré progressivement sa force musculaire dans les 5 mois qui ont suivi l'intervention. L'origine neurogène est prouvée dans la majorité des cas par l'électromyogramme et les données anatomo-pathologiques. Il reste des lésions des cellules de la corne antérieure de la moelle isolées ou associées à une atteinte des nerfs périphériques.

— **LES ÉTATS DÉMENTIELS** peuvent se voir au cours de l'hypoglycémie prolongée. Les succès thérapeutiques obtenus à un stade assez avancé permettent de considérer qu'il existe des états démentiels authentiques sur lesquels le traitement n'agira pas, et des états pseudo-démentiels réversibles.

— Les vrais états démentiels ne sont pas rares: CONN et RICHARDSON rapportent l'association chez une femme de 33 ans, d'une démence et d'une amyotrophie diffuse

— Les états pseudo-démentiels sont beaucoup plus fréquents: ALAJOUANINE rapporte le cas d'une malade de 70 ans présentant une hypertonie diffuse avec impossibilité de la station debout et de la marche, baisse progressive des facultés intellectuelles avec désorientation, amnésie, désintérêt. La crainte d'une détérioration organique définitive est d'autant plus grande qu'on trouve à l'électro-encéphalographie gazeuse, une atrophie cérébrale avec hyperalbuminorachie à 0,45. Les troubles varient aux différentes heures de la journée. Sous l'influence de la corticothérapie, la glycémie revient à la normale et la récupération psychique est complète malgré la longue évolution (2 ans).

— **LES ÉTATS PSYCHIATRIQUES PROLONGÉS** sans démence sont plus rarement cités. Notons l'observation de LIOTZ où il y a association chez un malade de 23 ans, de crises convulsives, d'amyotrophie, d'accès confusionnels, puis d'un syndrome psychiatrique, à type d'affabulation. Le malade prétend être un héros de l'aviation, il a reçu un gros héritage. Sentiment de supériorité, prodigalité. A l'exception de l'amyotrophie, tous les troubles ont disparu avec l'exérèse de l'adénome langerhansien.

— Enfin de **PETITS TROUBLES NÉVROTiques** durables ont été décrits à type d'irritabilité permanente, avec idées dépressives (RUNGE), fatigabilité, avec baisse de rendement, angoisse (LIEBERMAN), anxiété avec cénestopathies et nosophobie (SENDRAIL), les différents petits troubles disparaissent avec l'adénomectomie.

— Enfin, nous allons brièvement rappeler **LES MODIFICATIONS ELECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUES DE L'HYPOGLYCÉMIE**.

Les premières études sur l'électro-encéphalogramme au cours de l'hypoglycémie furent faites par HOAGLAND et COLL, puis par W.L. WEINLAND et O. WEINLAND et par BILLET LAFON en 1953, PEGAN, HEPPENSTALL et GREVILLA. D'après ces différents auteurs, les signes électriques du coma hypoglycémique évoluent en plusieurs périodes :

- d'abord ralentissement du rythme de base et apparition d'ondes O disséminées ;
- puis apparition d'une activité d'hypersynchrone à majoration antérieure ;
- ultérieurement ondes lentes asynchrones irrégulières, enfin tracé plat.

Ces modifications ne dépendent rigoureusement ni de la profondeur du coma, ni du niveau de la glycémie, ni de l'insulinémie.

On peut également pratiquer l'E. E. G. sous hyperpnée, laquelle augmente les anomalies, et sous injection de glucose qui rétablit un tracé normal, ce que nous avons obtenu chez notre malade.

Il n'y a donc pas de manifestations pathognomoniques, ces accès ont un caractère très polymorphe et leur nature hypoglycémique peut être évoquée par leur survenue élective le matin à jeûn, et seulement affirmée par une hypoglycémie biologique franche en cours d'accès. C'est ainsi que les manifestations hystériques de notre malade n'ont pris leur véritable signification qu'à partir du moment où la constatation d'une crise comitiale à jeûn a permis la découverte de l'hypoglycémie.

Nous venons de résumer les différentes manifestations neuro-psychiatriques de l'hypoglycémie. Cette multiplicité et ce polymorphisme expliquent les difficultés d'en faire le diagnostic. Cependant, grâce aux examens biologiques, on peut d'une part découvrir l'hypoglycémie, d'autre part différencier l'hypoglycémie organique de l'hypoglycémie fonctionnelle.

PARAGRAPHE II

Les méthodes de diagnostic des hypoglycémies

Une fois l'hypoglycémie organique évoquée, c'est de la seule conduite des explorations paracliniques que dépend la validité du diagnostic.

Bien menée, sur des tests valables, et surtout soigneusement hiérarchisés et scrupuleusement réalisés, elle élimine en principe tout risque de passer à côté d'un adénome langerhansien insulino-résistant. Au contraire, faite sans ordre, sans sélection critique des tests à employer, elle expose à toutes les erreurs et par là même à tous les dangers. Il est, en effet, aussi grave d'adresser à la chirurgie pancréatique une hypoglycémie qui n'est pas d'origine langerhansienne, que de ne pas en faire bénéficier de la manière la plus rapide les authentiques adénomes.

Nous allons rappeler les différentes explorations paracliniques mises en jeu dans le diagnostic d'une hypoglycémie organique: évolution de la glycémie à jeûn et sous recharge glucidique; test d'hypoglycémie provoquée, de mobilisation du glycogène hépatique; étude de la fonction cortico-surrénale et surtout étude de la fonction insulinaire par la stimulation du pancréas endocrine et les dosages plasmatiques d'insuline, tant statiques que dynamiques.

I. — DOSAGE DE LA GLYCÉMIE

1°) — Dosage de la glycémie pratiquée en cours de malaise, ou au terme de la période la plus prolongée du jeûne constitue la preuve directe de l'hypoglycémie, et le troisième terme de la triade de Whipple. L'hypoglycémie devra être systématiquement recherchée au cours des malaises et retrouvée inférieure à 0,50 gr. % par les techniques des corps réducteurs totaux pour considérer comme certain leur nature hypoglycémique. Elle devra être recherchée aussi le matin à jeûn et retrouvée à plusieurs reprises, sinon constamment, inférieure à 0,60 gr. %, pour tenir démontrée la réalité d'une hypoglycémie organique.

De telles exigences, si elles sont remplies, sont suffisantes pour accepter le diagnostic d'hypoglycémie; mais leur absence à l'inverse ne permet en aucun cas d'éliminer formellement un tel diagnostic.

II. — ÉPREUVE DU JEÛNE

Cette épreuve, susceptible d'entraîner des accidents hypoglycémiques graves, ne doit être faite qu'en milieu hospitalier, avec surveillance permanente, permettant, si besoin, d'injecter immédiatement du sérum glucosé hypertonique. C'est une épreuve très importante car elle permet d'affirmer le diagnostic d'hypoglycémie organique.

Les épreuves du jeûne strict durent 30 heures pour WILDER, 72 heures pour BREIDHAL. En cas de tumeur pancréatique, on observe en règle avant 48 heures, et le plus souvent avant 24 heures, une chute de la glycémie dont le taux devient inférieur à 0,40 gr. voire à 0,30 gr. Chez notre malade l'épreuve du jeûne a déclenché à la 17^{me} heure une crispation des mâchoires, des céphalées, avec une glycémie à 0,38 gr.

L'épreuve du jeûne relatif, telle qu'elle a été présentée par CONN, consiste à donner pendant 3 jours un régime comportant chaque jour chez l'adulte :

50 gr. de sucre, 50 gr. de protéines, 88 gr. de graisses, soit une ration de 1.200 calories, jeûne qui doit être prolongé trois jours éventuellement. Dans la très grande majorité des cas d'organocité, l'hypoglycémie ainsi créée est telle que l'épreuve doit être interrompue avant la 72^{me} heure. Ailleurs l'extension du jeûne au quatrième et cinquième jour, doublée d'exercices musculaires, apportera la décision.

Cette épreuve permet d'éliminer les hypoglycémies fonctionnelles qu'elles soient dues à un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec vagotomie, à un hyperinsulinisme alimentaire dû aux afflux brutaux de glucides réalisés par certaines gastrectomies ou enfin à une hypersensibilité à la leucine et au fructose. Seules restent en cause les hypoglycémies organiques: pancréatiques, hépatiques ou cortico-surréaliennes.

III. — TEST DE TOLÉRANCE AU GLUCOSE

Le but de cette épreuve est d'étudier la réponse dynamique sanguine à une sollicitation hyperglycémisante.

a) Epreuve par voie orale de Baudoin

— Sujet à jeun depuis douze heures au moins, avec un régime normal dans les jours précédant l'épreuve. Une dose unique et fixe dissoute dans 150 cc. d'eau est ingérée: 50 gr. pour l'adulte.

L'absorption du glucose a lieu au temps 0, elle est précédée d'un prélèvement sanguin permettant la détermination de la glycémie à jeun. Les prélèvements ultérieurs sont réalisés à la 30^e, 60^e, 90^e et 120^e minutes, suivis chaque fois d'ingestion d'une centaine de grammes d'eau.

— Résultats: chez le sujet normal, la glycémie ne s'élève pas plus de 0,60 gr/l au-dessus du taux initial. Cette flèche se produit dans la première heure et plus précisément vers la 45^e minute. La glycémie revient à son taux initial en 90 minutes environ. Il existe une hypoglycémie secondaire, qui, constante à l'état physiologique, est en général de 0,15 à 0,20 gr. et sa durée de 20 à 30 minutes.

A aucun moment les urines émises pendant l'épreuve ne contiennent du sucre chez le sujet normal.

— La courbe obtenue dans l'adénome langerhansien ne peut être confondue avec la courbe des hypoglycémies secondaires fonctionnelles ou post-hyperglycémique. Celle-ci est caractérisée, en effet, par son départ normo-glycémique, son élévation normale ou accélérée, puis sa chute secondaire, parfois profonde, mais toujours suivie, ce qui n'existe pas dans la courbe d'un adénome langerhansien, d'une remontée spontanée à la normale avant la 3^e ou au moins la 4^e heure.

Mais la courbe peut simuler, dans d'authentiques adénomes langerhansiens, une courbe pseudo-diabétique identique à celle d'une hypoglycémie d'origine hépatique ou d'un diabète avec accidents hypoglycémiques. En effet, CONN a démontré que l'adénome langerhansien peut se présenter sous une allure pseudo-diabétique quand la sécrétion insulinaire de l'adénome est suffisante pour freiner le reste du pancréas endocrine, mais insuffisante en valeur absolue, à faire les frais d'un afflux brutal et important de glucose. Pour faire le diagnostic, il suffit de donner une dose d'hydrates de carbone (450 à 500 gr. par jour) pendant 6 à 8 jours pour relancer le parenchyme pancréatique. La correction d'une réponse pseudo-diabétique par la recharge hydrocarbonée est caractéristique de l'adénome langerhansien.

La caractéristique de l'hypoglycémie hyperinsulinique c'est sa persistance au-

delà de la 5^e heure et succédant à une flèche hypo-glycémique, aplatie ou normale, mais qui ne reste pas excessive après recharge en glucose.

b) Epreuve par voie veineuse

Les épreuves buccales peuvent être modifiées par des facteurs digestifs, aussi plusieurs auteurs ont préconisé l'administration de glucose intraveineux.

— Elle comporte l'injection d'une dose de 0,33 gr. de glucose par kilogramme de poids en solution à 50 %, précédant des dosages de glycémie effectués toutes les dix minutes, pendant quatre-vingt-dix minutes.

— La glycémie, en raison de l'assimilation cellulaire dans le temps, décroît suivant une courbe expérimentale de type $y = y_0 e^{-kt}$. La courbe descendante se traduit donc en coordonnées semi-logarithmiques par une droite dont la pente représente « le coefficient d'assimilation glucidique » — k , dont la valeur moyenne varie avec l'âge.

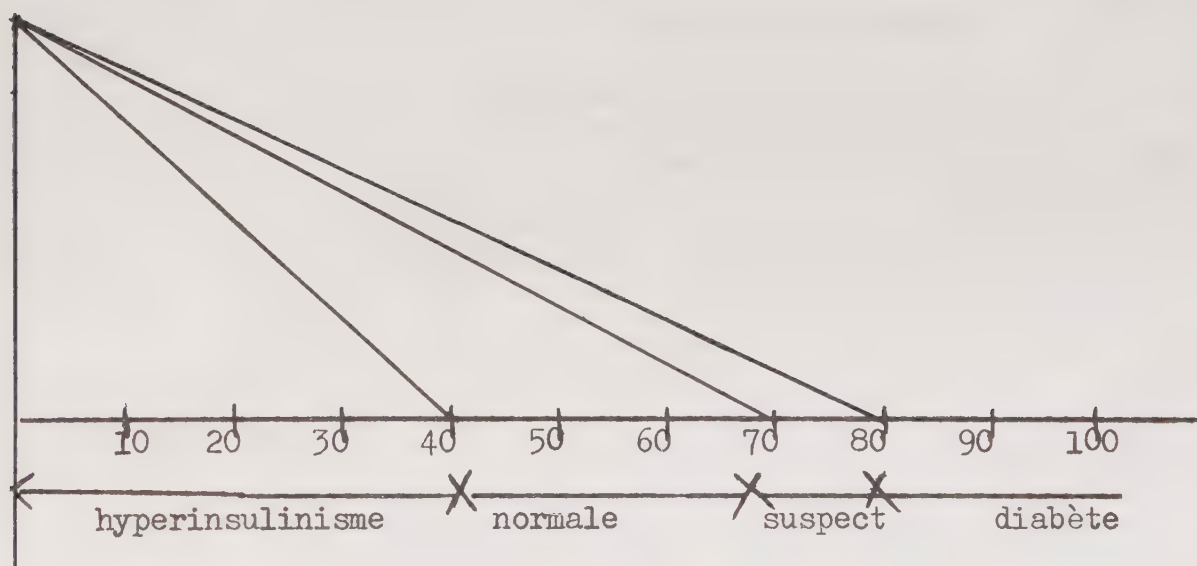
$k = 2 \pm 0,5$ chez l'enfant

$k = 1,8 \pm 0,4$ chez l'adulte jeune

$k = 1,6 \pm 0,3$ chez le sujet âgé

La pente s'accroît en cas d'hyperinsulinisme et la valeur de k serait augmentée.

— Le temps de retour à la normale est écourté dans l'hyperinsulinisme et augmenté dans le diabète.



En réalité ce test de tolérance au glucose est peu concluant, car un k normal ne permet pas d'éliminer un hyperinsulinisme, et un k élevé ne permet pas de l'affirmer.

IV. — LE TEST D'HYPOGLYCÉMIE INSULINIQUE

Institué par RADOSLOW, puis vulgarisé et mis au point par SENDRAIL en 1928, il consiste à apprécier la chute de la glycémie après injection intraveineuse de 12 unités d'insuline ordinaire. La glycémie chute normalement de 50 % en moyenne avec retour à la normale en soixante à quatre-vingt-dix minutes. Il est cependant préférable d'utiliser des doses moindres d'une unité par 20 kilogrammes de poids.

— Chez le sujet normal, la glycémie minimale est obtenue entre la 15^e et 30^e minute en moyenne et le retour au chiffre initial se fait entre la 30^e et 60^e minute. La flèche d'hypoglycémie est inférieure habituellement à 50 % du taux du départ. Chez le sujet insulino-sensible, la flèche d'hypoglycémie est supérieure à 50 % du taux initial et le retour à ce chiffre est retardé.

Il est très important de signaler qu'au cours des hypoglycémies fonctionnelles, ou de celles qui traduisent une insuffisance hypophysaire ou cortico-surrénale, le test à l'insuline comporte de sérieux risques par l'importance de la chute glycémique qu'il entraîne; aussi elle ne doit être pratiquée qu'avec la plus grande prudence seulement quand on a la possibilité d'injecter immédiatement du sérum glucosé hypertonique.

— La réponse en cas d'hyperinsulinisme d'origine pancréatique est très controversée: pour certains auteurs, dont BICKEL, la chute glycémique serait très modeste, l'insuline introduite étant noyée dans le flot de l'insuline endogène; STOLL et SIBILLY trouvent des résultats souvent inverses.

Pour notre malade, la glycémie est tombée de 0.54 gr.% au départ à 0,28 gr.% à la 15^e minute, et 1 h. 1/2 après le début de l'épreuve, la glycémie n'était pas revenue à son chiffre initial, et cela ne permet pas de conclure sur l'organicité de cette hypoglycémie, car la chute est supérieure à 50 %

V. — TEST AU TOLBUTAMIDE

Il présente un intérêt considérable, il permet en effet de porter le diagnostic d'organicité des hypoglycémies et de contrôler le résultat opératoire.

Ce test a été proposé par UNGER et MADISON dans le dépistage du diabète léger, puis plus récemment par FAJANS et CONN dans le diagnostic d'organicité des hypoglycémies.

— Chez un sujet soumis à un régime comportant 200 à 300 gr. de glucides par jour depuis au moins trois jours, on dose la glycémie au départ, puis on injecte en 5 minutes 1 gr. de tolbutamide en solution à 10 %; la glycémie est ensuite dosée toutes les quinze minutes pendant 90 minutes (3 heures pour certains).

— Chez le sujet normal, on observe une chute de la glycémie d'environ 40 % entre la 20^e et la 30^e minute, puis un retour à la normale vers la 90^e minute. Ce test permettrait de séparer les adénomes langerhansiens des autres causes d'hypoglycémies. Dans les adénomes langerhansiens, la chute de la glycémie est très marquée, 65 % en moyenne, elle se prolonge au delà de la 90^e minute et même de la 120^e minute. Dans les hypoglycémies fonctionnelles, la courbe est sensiblement normale ou légèrement sous-jacente à la courbe normale.

Notons que l'importance et la brutalité de la chute glycémique dans les adénomes langerhansiens sont quelquefois responsables de malaises hypoglycémiques, voire d'une perte de connaissance, rapidement réversibles sous l'effet d'une injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique.

Les deux épreuves au tolbutamide faites chez notre malade montraient une chute de la glycémie de 48 %, ce qui est à la limite des hyperinsulinismes fonctionnels et organiques, mais l'absence de remontée au taux initial à la 90^e minute était en faveur d'une étiologie organique.

Nous avons tenu le plus grand compte de cette constatation à cette époque où notre expérience du test au tolbutamide était encore très limitée. Actuellement nous serions beaucoup plus réticent pour la conseiller comme une preuve formelle d'organicité.

VI. — HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR GLUCAGON

L'hormone isolée des cellules des îlots langerhansiens par STRAUB, SINN, BEHRENS a une action glycogénolytique par mobilisation du glycogène hépatique.

— Elle consiste à injecter par voie veineuse 1 mg./m² de surface corporelle de glucagon, 6 à 8 heures après le repas.

Normalement on observe une élévation de la glycémie d'environ 50 % vers la 30^e minute et un retour à la normale entre la 60^e et la 90^e minute.

La première partie, ascendante, de la courbe explore les réserves glycogéniques du foie. En cas d'hyperinsulinisme pancréatique, l'ascension glycémique se produit normalement, maximale à la 30^e minute. Il est indiqué, les jours qui précèdent le test, de pratiquer une recharge glucidique de 300 à 500 gr. quotidien, afin de reconstituer le glycogène hépatique.

La courbe descendante qui survient ensuite traduit la réponse insuline à cette hyperglycémie endogène. C'est ainsi qu'il a été décrit lors des hyperinsulinismes d'origine pancréatique des hypoglycémies sévères entre la 120^e et 150^e minute, ayant nécessité l'administration de sucre.

Il semble que le test au glucagon soit essentiellement utilisable dans l'exploration des stocks glycogéniques mais ne puisse pas renseigner de manière précise sur l'état de la fonction insulinaire.

VII. — LE TEST A L'ADRÉNALINE

Il consiste à injecter par voie sous-cutanée ou intra-musculaire profonde 1 mg. d'adrénaline.

L'action glycogénolytique de l'adrénaline se traduit, chez le sujet normal, par une ascension glycémique qui reflète l'importance des réserves glycogéniques et dont l'absence permet d'authentifier les hypoglycémies d'origine hépatique.

Mais cette épreuve a été négative dans notre cas personnel comme dans celui de DARNAUD. Malheureusement il ne nous est pas possible de comparer ce résultat à celui du test au glucagon, car nous ne possédions pas le produit avant l'intervention.

VIII. — LE TEST DE SENSIBILITÉ A LA LEUCINE

COCHRANE et PAYNE avaient décrit en 1956 des hypoglycémies par hypersensibilité à la leucine, et invoqué un trouble inné du métabolisme de cet acide aminé.

— Il consiste à donner per os 0,15 gr. par kilogramme de poids dans 150 à 200 cc. d'eau acidulée et à doser la glycémie à jeûn toutes les 10 minutes pendant 1 heure. Normalement la glycémie de base n'est pas modifiée. Dans les hypoglycémies « leucine-sensible » on observe dans les 15 minutes après l'ingestion une hypoglycémie brutale avec quelquefois coma. Mais les résultats sont très inconstants.

SCHWARTZ et FLANAGAN observaient, d'autre part, des réactions positives en présence d'adénomes langerhansiens avec négativation après extirpation. Nous ne l'avons pas utilisé dans notre cas, car ce test est peu spécifique, et ne tient, dans l'exploration fonctionnelle d'une hypoglycémie organique, qu'une place limitée.

IX. — DOSAGE DES HORMONES CORTICO-SURRÉNALIENNES

L'insuffisance glycogénique ou glycogénolytique étant ainsi limitée, il convient d'exclure, dans le cadre des hypoglycémies organiques extra-pancréatiques, une insuffisance cortico-surrénale ou hypophysaire.

Elles s'expriment toutes deux, biologiquement, par une chute profonde et permanente de l'excrétion des 17 OH et des 17 CS. Ces derniers ont été normaux chez notre malade.

X. — DOSAGE DIRECT DE L'INSULINÉMIE

Il représente indiscutablement, lorsqu'on en a la possibilité, la garantie suprême et idéale du diagnostic biologique d'hyperinsulinisme organique. Mais ce test n'est pas encore de pratique courante.

Deux ordres de techniques sont utilisées :

1) Les techniques biologiques consistent à étudier l'utilisation du glucose d'un milieu déterminé par un fragment de tissu adipeux (graisse épидидymaire de rat) mis dans le milieu. Cette étude comparative, se fait en présence, d'une part de doses connues d'insuline, d'autre part de plasma à tester.

2) Le dosage immuno-radiochimique de l'insuline représente certainement la technique à la fois la plus précise et la plus sûre. Il est basé, selon la méthode originale de BERSON et YALOW, sur un dosage indirect de la quantité d'insuline endogène combinable aux anticorps anti-insuline (provenant d'un sérum de lapin anti-insuline), par le biais du calcul de la quantité d'insuline radio marquée à l'I 131 encore acceptable, à la suite de cette réaction, pour les anticorps, et selon un procédé analogue à un test de saturation.

De plus, des études couplées de l'insulinémie et de la glycémie au cours d'épreuves dynamiques, au tolbutamide, au glucagon, ont été pratiquées, elles montrent une élévation de l'insulinémie et donnent la certitude d'un hyperinsulinisme organique endogène.

Mais l'interprétation des résultats présente des difficultés issues de la variabilité des taux d'insulinémie aussi bien chez le sujet normal que dans les hyperinsulinismes organiques.

Il ne saurait être question de se limiter à un dosage isolé dans le diagnostic des adénomes langerhansiens. Seule leur répétition à diverses reprises, ou en diverses circonstances, assure la validité de leur interprétation. Par ailleurs, celle-ci ne saurait se faire sans la confrontation sur le même échantillon sanguin du taux d'insulinémie et du taux de glycémie.

Pour affirmer le diagnostic d'hyperinsulinisme organique, il faut qu'à plusieurs reprises, l'insulinémie ait été trouvée franchement supérieure à la limite maximale normale de 70 γ U/m.

Nous n'avons pu faire doser l'insulinémie de notre malade, mais DE GENNES rapporte le cas d'une malade qui présentait un taux d'insulinémie élevé par la méthode biologique: 90, 140, 135 γ U/m et des études couplées de l'insulinémie et de la glycémie au cours d'épreuves dynamiques ont fait apparaître une augmentation considérable de l'insulinémie.

- dans l'un: 231 γ U à la 15^e minute, correspondant à une glycémie minima de 0,31 gr.
- dans l'autre: 231 γ U à la 30^e minute, avec une glycémie de 0,47 gr., puis une seconde montée entre la 90^e et 120^e minute, jusqu'à un taux record de 351 γ U coïncidant avec une glycémie de 0,32 gr., sans oscillation intermédiaire de la glycémie.

XI. — L'ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAMME

Enfin nous rappelons l'électro-encéphalogramme qui permet, grâce aux perturbations que nous avons résumées plus haut, de confirmer l'hypoglycémie, et surtout d'éliminer une tumeur cérébrale, par exemple.

Ainsi grâce à l'utilisation de certains de ces examens, nous avons pu découvrir l'hypoglycémie, en établir l'organicité et envisager le traitement que nous allons voir maintenant.

— Ces différents tests ont un intérêt qui est variable. Jusqu'alors aucun pris isolément n'a une valeur absolue. Pour conclure, il faut se référer à la triade de WHIPPLE qui constitue l'élément le plus simple et le plus formel en faveur de l'organicité et par conséquent le plus décisif pour l'indication opératoire :

- glycémie à jeûn inférieure à 0,50 gr.‰.
- Apparition des symptômes à la suite du jeûne.
- Accidents constamment curables par l'administration de glucose.

PARAGRAPHE III

Traitement de l'hypoglycémie par adénome langerhansien

I. — LE TRAITEMENT MÉDICAL

Le traitement médical fait appel avant tout à un régime diététique: théoriquement il doit être relativement pauvre en glucides et comporte des repas peu espacés. En fait la prévention des crises hypoglycémiques impose aux malades des ingestions extrêmement fréquentes d'hydrates de carbone.

La nécessité d'un apport rapide et massif de glucose au cours des accidents aigus peut exiger l'utilisation d'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique. L'alloxane est un produit beaucoup trop dangereux pour le foie, le rein, le pancréas, et sans action sur la cellule adénomateuse elle-même. L'A.C.T.H., la cortisone, l'hormone somatotrope ont été utilisés avec un certain succès. Elles stabilisent temporairement les troubles, mais n'ont aucune action curatrice.

En somme, le traitement médical apparaît comme insuffisant, décevant et, de plus, n'empêche pas l'aggravation progressive des lésions neurologiques. Seul le traitement chirurgical est à envisager et il est important de ne pas trop temporiser et d'intervenir assez rapidement car l'hyperinsulinisme peut amener des troubles psychiques irréversibles, comme nous l'avons dit précédemment. De plus, une tumeur insulaire peut devenir maligne, une attaque d'hypoglycémie peut être irréversible.

II. — LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

La préparation du malade à l'intervention doit être minutieuse comme l'ont souligné CRAIN et THORN. Un régime riche en protéines, le maintien à un niveau normal du potassium et des phosphatases, ainsi que la constitution préopératoire de réserves glycogéniques doivent être indiqués. En pratique, une perfusion de sérum glucosé est installée avant l'opération, l'administration pré et peropératoire de quantités importantes de sucre permettant de juguler une brusque hypoglycémie opératoire par manipulation d'une tumeur sécrétante.

Le traitement chirurgical a pour but essentiel d'enlever l'adénome, ce qui suppose une recherche minutieuse, à la fois visuelle et palpatoire. Pour procéder à une exploration complète et méthodique, la voie d'abord doit donner un large jour sur la totalité de la région pancréatique, par une grande incision, soit transversale, soit verticale, étant donné leur siège variable, en n'importe quel point de la glande et même hors de la glande au niveau du tissu pancréatique aberrant, qu'il soit localisé sur le tube digestif ou à proximité du hile de la rate.

Quand elles sont superficielles, ces tumeurs sont faciles à découvrir. Malheureusement le plus souvent, en raison de leur siège profond ou de leur situation dans des zones d'accès difficile, elles échappent facilement à l'attention. De ce

fait il convient de les rechercher méthodiquement et minutieusement en se souvenant :

- que deux fois sur trois, elles siègent au niveau du corps et de la queue du pancréas.
- qu'une fois sur dix, elles sont multiples.
- que dans 2 % des cas, elles occupent une situation ectopique.

En pratique, selon DE GENNES et MERCADIER, la face antérieure du pancréas est d'abord explorée, ce qui nécessite l'abaissement du mésocolon transverse, et le refoulement du prolongement droit de l'arrière cavité des épiploons au niveau de la tête, l'effondrement du petit épiploon et la division du ligament gastro-colique en regard du corps et de la queue. Les deux parties du pancréas ainsi exposées sont mobiles pour être palpées centimètre par centimètre entre le pouce et l'index. La palpation du pancréas gauche nécessite le décollement du bloc spléno-pancréatique ou la libération du segment corporéo-caudal du plan postérieur en incisant simplement le péritoine pariétal postérieur au-dessus et au-dessous de la glande. La palpation de la tête demande un large décollement duodéno-pancréatique loin poussé vers la gauche. Mais la région isthmique demeure inaccessible en raison de la présence de la veine porte recouvrant sa face postérieure arrière, et surtout du fait que nombre d'adénomes hypersécrétants sont si petits qu'ils échappent au palper des doigts les mieux exercés.

Pour essayer de mettre en évidence des tumeurs souvent petites, profondes, multiples, différents procédés ont été tentés :

- DOUBILET a proposé d'injecter le parenchyme pancréatique par une substance de contraste, de réaliser un véritable pancréatogramme, la tumeur se manifestant par une tache claire au sein de l'ombre de la glande. Pour cela il suffirait, à quelques minutes d'intervalle, de renouveler l'injection de plusieurs centimètres cubes de solution iodée dans le canal de Wirsung. La méthode, qui n'a pas fait la preuve de son efficacité, ne manque pas de paraître dangereuse, son principe supposant la filtration du liquide isolé hors du système excréteur.
- LEGER et BREHANT, plus prudents, se contentent de la Wirsungraphie rétrograde. Ils ont pu ainsi déceler la présence d'un adénome profond par la distension du canal de Wirsung et de ses affluents. En dépit de ce succès, il n'est pas prouvé qu'une tumeur très petite imprime une tache facile à définir sur le tracé du système excréteur. Cependant cette méthode facile, sans danger, trouve néanmoins sa place dans la recherche de l'insulome hypersécrétant après échec de l'exploration classique, exploration qui doit comporter l'examen attentif des aires ou le tissu pancréatique ectopique aime à se localiser.

L'ADÉNOME UNE FOIS DÉCOUVERT, la conduite à tenir est surtout fonction de la lésion :

- Si la tumeur est superficielle, comme c'est le cas de notre malade, le chirurgien a le choix entre la simple énucléation de l'adénome et la pancréatectomie gauche.

● L'énucléation est licite, puisqu'il s'agit d'une tumeur bénigne, c'est un geste qui semble simple et efficace en ce sens qu'il assure la guérison. Il faut reconnaître que les succès de l'excision simple sont nombreux et probants. Citons, en effet, parmi les observations françaises, celles de THOMERET, DUBOST et DEUIL, LEGER et LEVI (4 cas), ROME et MIROUZE, HENRY et SARLES. Encore faut-il souligner que le terme d'énucléation n'est pas parfait car le plus souvent à l'exérèse simple de l'insulome est associée la résection d'une mince lame de parenchyme adjacent par crainte d'une extension extra capsulaire de la tumeur.

Mais ce procédé n'est pas exempt de complications : il peut entraîner une

poussée de pancréatite, une hémorragie malgré l'électrocoagulation et le capitonnage du tissu pancréatique externe, accidents dont la fréquence n'est pas négligeable.

De plus dans quelques cas l'énucléation est impossible, car l'absence de capsule à la partie profonde de l'adénome conduirait à laisser en place du tissu tumoral; elle peut également ne pas être la méthode de choix, si l'adénome siège très à gauche sur le pancréas.

Enfin, la mortalité de l'adénomectomie, en raison de ses complications, atteint un taux voisin de 13 à 15 % et la pancréatectomie distale réglée semble préférable; cette attitude paraît d'autant plus logique que GERMAIN rapporte la récurrence maligne tardive d'un insulinoïde traité par énucléation deux ans auparavant. Cette observation maligne, s'ajoute à celle de BROCCQ et GARCIN (1948) qui rapportent le cas d'un adénome au volume insolite (diamètre 9 cm., poids 75 gr.) sans mitose à l'examen histologique, à la capsule parfaitement nette, et qui récidivait sur un mode malin in situ, quatorze mois plus tard.

● La résection segmentaire du pancréas semble être la solution de choix; elle est moins hémorragique, elle comporte moins de risque de fistule pancréatique. Elle s'applique en effet non seulement aux tumeurs superficielles mais aussi aux adénomes insulaires profonds difficilement accessibles. De plus elle permet l'exérèse radicale des tumeurs multiples, on sait en effet que dans 10 % des cas environ, l'adénome n'est pas unique mais entouré d'autres foyers adénomateux, le plus souvent adjacents, beaucoup plus rarement éloignés de l'insulome principal.

Il est facile de la pratiquer de gauche à droite, après la large libération du pancréas distal nécessitée par l'exploration complète de la glande. L'étendue de la résection n'est limitée que par la difficulté de séparer le parenchyme du tronc porte, car il suffit de conserver un simple segment juxta-duodénal de pancréas pour assurer des fonctions pancréatiques normales.

En fait, seules les tumeurs situées au niveau de la tête du pancréas à droite de l'isthme, donc du tronc porte, posent des problèmes délicats d'exérèse. L'énucléation menace le canal de Wirsung et le segment terminal du cholédoque. Pour prévenir le danger de les blesser, il semble prudent d'aborder la papille par voie trans-duodénale et de glisser à contre-courant une sonde aussi bien dans la voie biliaire que dans la voie pancréatique de façon à bien se rendre compte si les canaux sont éventuellement menacés par l'ablation de l'adénome. Ici la duodéno-pancréatectomie céphalique par son caractère démesuré ne saurait remplacer le rôle que joue la pancréatectomie distale pour les tumeurs situées à gauche de l'isthme du pancréas.

— Les suites opératoires sont en règle simples sur le plan local, mis à part l'écoulement du suc pancréatique possible après énucléation, et les suppurations de la plaie opératoire qui ne sont pas rares chez les malades obèses. Les pancréatites peuvent être prévenues par l'emploi des anti-enzymes :

Sur le plan général, les quelques jours qui suivent l'intervention sont habituellement marqués par une poussée hyperglycémique passagère qui souvent ne dépasse pas 2 à 3 gr.%, mais qui peut atteindre 5 à 6 gr. Elle peut nécessiter quelques injections d'insuline. L'absence de toute hyperglycémie post-opératoire est considérée par beaucoup d'auteurs comme un signe fâcheux traduisant le fait qu'un adénome est laissé en place.

Les résultats éloignés sont bons, sauf en ce qui concerne les troubles neuro-psychiques qui peuvent persister ou même s'aggraver si l'intervention a été trop tardive, surtout chez l'enfant. La récurrence de l'hypoglycémie ne se voit que dans 2 à 3 % des cas. La récurrence maligne a été décrite, mais elle est rare. HOWARD a pu établir que 87 % des interventions avaient un bon résultat; AUD, sur 150 cas, compte 13 % de décès.

Il n'en est pas de même quand la tumeur n'est pas découverte lors de l'exploration chirurgicale. Cet hyperinsulinisme sans adénome hypersécrétant apparaît pose des problèmes thérapeutiques difficiles. Ils se résument dans la discussion de la valeur de la pancréatectomie dite de réduction par les auteurs de langue française, alors même qu'elle est qualifiée d'aveugle par les auteurs anglo-saxons. Il s'agit en fait de l'exérèse systématique de la queue et du corps du pancréas lorsque la tumeur n'est pas découverte et que l'origine organique de l'hypoglycémie ne semble pas faire de doute. C'est une attitude communément acceptée car même dans le cas d'une hypoglycémie fonctionnelle les conséquences du sacrifice parenchymateux sont peu redoutables.

Sur le plan pratique, le problème qui se pose est celui de la conduite à tenir quand l'examen anatomo-pathologique extemporané du pancréas réséqué ne montre pas de tumeur, ce qui est fréquent, car s'il existe une coloration extemporanée du pancréas endocrine de Brummelkamp, il faut reconnaître que ses résultats sont inégaux, et l'on ne peut pratiquement pas se baser sur l'examen pré-opératoire du tissu pancréatique ni sur les explorations radiologiques per-opératoire (Wirsungraphie) qui souvent ne mettent pas en évidence les adénomes de petit volume, ceux-là que justement on aurait voulu localiser, pour adopter une conduite opératoire.

- Certains hésitent à élargir immédiatement l'exérèse du parenchyme vers la droite en réalisant une pancréatectomie sub-totale. Ils prennent ainsi le risque d'aggraver sérieusement une hypoglycémie par hyperinsulinisme fonctionnel.
- D'autres plus prudents remettent à une date ultérieure le soin de compléter la pancréatectomie de réduction, la conduite à tenir étant déterminée à la fois par les suites opératoires de l'hémi-pancréatectomie gauche et par les données de l'examen histologique des coupes sérieuses du pancréas réséqué. Quelquefois tous les troubles disparaissent et la glycémie se stabilise à un taux normal, le malade est guéri, une tumeur minuscule qui avait échappé à l'examen macroscopique est découverte à la loupe ou sous le foyer du microscope.

Enfin d'autres fois, le malade ne présente aucune amélioration. Des biopsies étagées ont été proposées pour rechercher le pourcentage respectif des cellules α et β des îlots de Langerhans. En effet, de nombreux auteurs ont décrit au voisinage d'un adénome des modifications dans ce pourcentage. HULQUIST a signalé le premier une multiplication des cellules α dans le parenchyme extra-tumoral. Cette multiplication serait réactionnelle à une surproduction d'insuline par la tumeur. FERNER retrouve expérimentalement ce fait, puis BECKER, VERNE et LEGER notent que si le pourcentage des cellules α et des cellules β devient supérieur à la normale (30 — 70) on pourrait supposer l'existence d'une tumeur sur le pancréas restant. Il faut alors réintervenir, rechercher à nouveau l'adénome, élargir la résection en fonction de son siège et s'il n'est pas découvert, avoir le courage de transformer l'hémi-pancréatectomie gauche en pancréatectomie sub-totale, ne laissant qu'une languette de tissu pancréatique le long de l'anneau duodénal, ou prendre la décision d'une duodéno-pancréatectomie, en admettant que plus on enlève de parenchyme, plus on a de chance statistiquement d'enlever un adénome non reconnu, selon l'exemple de PRIESTLEY, COM-

FORT et SPRAGUE, de WANGLE, couronnés par le succès. En fait, l'hyperplasie des cellules α n'est pas retrouvée dans tous les cas, il est même des cas où les cellules β sont prédominantes (SENDRAIL).

Les résultats sont beaucoup plus médiocres quand l'intervention a consisté en une pancréatectomie plus ou moins étendues sans qu'un adénome ait été trouvé. Dans la thèse de MAILLET, à propos de 30 observations colligées dans la littérature, on note :

- 40 % de guérisons
- 30 % d'échecs
- 30 % de récides.

L'échec ou la récide conduit à essayer les traitements par la cortisone ou l'A.C.T.H. qui sont le plus souvent insuffisants.

— Enfin il faut rappeler l'existence des adénomes langerhansiens en situation ectopique qui constituent une hantise pour le médecin et le chirurgien, aussi longtemps que l'adénome n'aura pas été repéré, et que la possibilité d'adénomes multiples n'aura pas été exclue.

En fait de telles ectopies ne représentent qu'une éventualité exceptionnelle en regard des adénomes inaccessibles au contrôle direct, car enfoncés profondément au sein du parenchyme pancréatique, en particulier au niveau de la tête. Néanmoins certaines de leurs localisations, dépisables pré-opératoirement, méritent d'être systématiquement éliminées, telles les localisations dans la muqueuse gastrique et duodénale à rechercher au cours des contrôles radiologiques correspondants.

Les autres sièges possibles au niveau du pédicule hépatique ou du pédicule splénique, n'appartiennent qu'à l'exploration chirurgicale, et ne méritent pas, en général, l'indication d'une splénoportographie.

EN CONCLUSION, l'adénomectomie ou la résection pancréatique peu étendue constitue le traitement de choix de l'adénome langerhansien. L'exérèse de l'adénome est pratiquement synonyme de succès. La récide de l'hyperinsulinisme est le fait de la persistance d'un foyer adénomateux ignoré, d'adénomes multiples, de l'adénomatose qui n'est pas rare, ou d'une tumeur maligne.

PARAGRAPHE IV

**Données histologiques, histochimiques et électroniques
des adénomes langerhansiens hypoglycémiant**

Les aspects anatomo-pathologiques des adénomes langerhansiens ont donné lieu à de nombreux travaux, citons en particulier ceux de M^{me} G. WAJCNER.

I. — ASPECT MACROSCOPIQUE

En 1964, on retrouve plus de 500 cas publiés d'adénomes langerhansiens hypersecrétants, dont quelques-uns chez l'enfant (le 28^e cas est rapporté en 1963 par WILKINS).

Il s'agit de petites tumeurs, en moyenne de 1 à 2 cm de diamètre, très vascularisées, quelquefois remaniées par de la fibrose ou même calcifiées; si la découverte lors de l'intervention d'une telle tumeur calcifiée doit faire rechercher une autre tumeur, il faut savoir cependant que dans de rares cas l'ablation d'une telle tumeur a été suivie de la guérison du syndrome hypoglycémiant (HERMANN et GIUS).

II. — ASPECT HISTOLOGIQUE

Ce sont des tumeurs de type endocrine, composées de cellules granulaires disposées autour de capillaires.

L'architecture cellulaire peut réaliser trois formes :

1^o) — Celle d'un gigantesque îlot de Langerhans, bien encapsulé, formé de cellules cubiques ou cylindriques bordés directement par les capillaires, et possédant des granulations intra-ectoplasmiques.

2^o) — Parfois les cellules s'organisent en rosettes ou tubules autour des vaisseaux.

3^o) — Enfin, fréquemment, il s'agit de longues travées ou rubans faits d'une ou plusieurs rangées de cellules. On retrouverait surtout cette forme dans le cas de tumeurs multiples, pancréatiques ou polyglandulaires (PORTER et FRANTZ).

En fait, le plus souvent, les images sont intriquées au sein d'une même tumeur. Les remaniements du stroma sont fréquents en particulier la fibrose qui peut apparaître comme le constituant prédominant et occupe les deux tiers de la tumeur.

Les adénomes langerhansiens sont souvent appelés nésioblastomes : en effet on y retrouve très fréquemment des canalicules de type excréteur. Ces canalicules doivent être considérées comme faisant partie intégrante de la tumeur.

On sait que dans les fœtus les cellules langerhansiennes naissent pour une part des cellules basales des canaux excréteurs du pancréas exocrine. De même dans les adénomes ou les adénomatoses on peut retrouver des images de nésioblastose, avec amas de cellules endocrines naissant d'une paroi canalaire.

Ces cellules endocrines apparaissent fonctionnelles, elles contiennent des granulations du type de cellules retrouvées dans les cellules β normales. Elles sont en rapport avec des capillaires et ont été retrouvées aux études en microscopie électronique (BENSCOME).

Les critères de la malignité

Comme au niveau d'autres glandes, en particulier de la thyroïde, les tumeurs pancréatiques arborent fréquemment des signes histologiques de malignité: absence d'une capsule vraie, envahissement du parenchyme de voisinage, anomalies nucléaires et mitotiques, ou même embols vasculaires à distance. En fait les différentes séries examinées (HOWARD, SCHOLZ sur les séries de la Mayo Clinic, et PORTES) montrent que dans ces cas l'absence de métastases est fréquente (2 métastases sur 18 cas dans les séries de la Mayo Clinic). S'agit-il, comme dans les adénomes thyroïdiens, de cancers au tout début pour un pourcentage de guérisons élevé, ou d'images histologiques particulières sans rapport avec une malignité réelle? Dans l'ignorance et avec un recul insuffisant, ils restent classés à part, appelés le plus souvent adénomes « à malignité possible ».

Surtout que des récidives malignes tardives ont été décrites par GERMAIN-BROCQ et GARCIES, en 1948, alors que l'examen anatomo-pathologique ne montrait aucun signe de malignité. Ce problème de malignité s'est posé pour notre malade, en effet bien que « la tumeur se montre grossièrement encapsulée, dénuée de mitose et quiescente », « la capsule est cependant irrégulière, épaisse ou mince et pénétrée de façon importante en plusieurs points par des noyaux néoplasiques. Un certain degré de désorganisation structurale, d'anisocytose et d'anisocaryose se remarque ». Les Professeurs DELARUE et CABANNE ont opté cependant pour la bénignité, « les anomalies architecturales ou cellulaires rencontrées étant plus en rapport avec des phénomènes irritatifs communs qu'avec une activité profilératrice de la tumeur ».

Cliniquement l'évolution post-opératoire favorable semble être plutôt en faveur d'une tumeur bénigne. Il ne faut certes pas oublier que la récidive peut être tardive, mais à cet égard un recul de plus de deux ans autorise un certain optimisme.

Plus que les anomalies histologiques, c'est en fin de compte l'évolution clinique qui permet de faire le diagnostic de bénignité ou de malignité.

Autre problème de l'activité sécrétante de la tumeur

Ce problème a été particulièrement étudié par M^{me} G. WAJCNER.

Tous les auteurs ont noté la fréquente inégalité des colorations destinées à mettre en évidence l'insuline ou ses précurseurs, au niveau des cellules tumorales. Tout d'abord les méthodes utilisées sont nombreuses et de valeur inégale.

Actuellement, après les travaux de GOMORI, GOLU, ARCY, PEARSE, on considère que deux méthodes sont capables de colorer les granulations des cellules β . de pancréas normal: celle du D.D.D. de BARNETT et SELIGMAN, et celle à la Fuschine paralaldéhyde de GOMORI après oxydation des fonctions sulfhydriles. Les deux colorations se basent sur la richesse de l'insuline en ponts disulfurés. Leur nécessité, chez les différents mammifères, correspond aux teneurs définies par les biochimistes sur les îlots de Langerhans normaux. En fait, si leurs résultats sont constants au niveau du pancréas normal, elles sont parfois négatives au niveau d'adénomes langerhansiens fonctionnels.

SENDRAIL a fait la revue des nombreuses explications proposées (Vidanges cellulaires avant ou pendant l'intervention, présence d'une adénomatose de voisinage responsable de syndrome hypoglycémiant, existence de formes immatures indifférenciées...), il conclut qu'il doit s'agir d'une substance « insuline-like » différente de l'insuline vraie, avec présence au microscope électronique de granulations « atypiques ».

De même LACY et WILLIAMS ont trouvé des divergences immunologiques entre l'insuline normale et l'insuline tumorale, les anticorps fluorescents anti-insuline se fixant sur les cellules des îlots de voisinage et non pas au niveau de la tumeur (étude de 5 cas). Ceci est à rapprocher des conclusions de SILVERSTEIN et Collaborateurs qui passant en revue les tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques de la littérature et sur les expérimentations animales proposent la sécrétion par les tumeurs d'une substance « insuline-like ».

CHAPITRE III

RAPPORTS
PHYSIO-PATHOLOGIQUES
ENTRE ADÉNOME
LANGERHANSIEN
ET HYPERTHYROÏDIE

Comme pour toutes les autres variétés d'association de syndromes endocriniens, la discussion est encore ouverte concernant les rapports physio-pathologiques unissant tumeur pancréatique et hyperthyroïdie ? De nombreuses hypothèses ont été suggérées, elles font mieux ressortir l'ignorance où l'on se trouve encore quant au mécanisme en cause.

Une question préalable mérite discussion : ne s'agit-il pas d'une simple coïncidence entre hyperthyroïdie et tumeur pancréatique ? Cette interrogation est d'autant plus légitime que l'hyperthyroïdie est de rencontre fréquente. Une revue de tous les cas rapportés dans la littérature montre qu'il sont très rares, puisque nous n'en avons dénombré que trois observations : GREENLEE en 1937, ZEIMANOVITZ en 1962 et ZIMMER en 1964, que nous allons résumer ci-dessous.

PREMIERE OBSERVATION : GREENLEE 1937

Femme de 56 ans, hospitalisée en novembre 1935 pour des pertes de connaissance. Répétition de ces accès à intervalles irréguliers, puis avec une fréquence de plus en plus grande, deux à trois fois par semaine, surtout le matin au petit déjeuner. Ces crises vont de la lipothymie au coma, avec mouvements convulsifs et incontinence sphinctérienne. Glycémie: 0,39 gr.‰ et 0,32 gr.‰ lors d'une perte de connaissance en cours d'hospitalisation.

Parallèlement, apparition de troubles du caractère, d'un amaigrissement de 62 à 38 kgs, d'une thermophobie, d'un tremblement des extrémités, d'une tachycardie.

Goitre ancien comme depuis vingt ans, développé surtout aux dépens de l'isthme et du lobe gauche où il existe un adénome de 4 à 5 cm. de diamètre. Métabolisme de Base: + 54, + 65 %. Calcémie: 100 mg. Radiographie du crâne normale.

Traitement iodé. Intervention le 12/12/1935. Adénome toxique. Suites simples. Prise de poids de 13,5 kgs. Espacement des manifestations hypoglycémiques. Glycémies entre 0,25 et 0,58 gr.‰. Hyperglycémie de type para-diabétique.

Intervention le 1/2/1937: Enucléation d'une tumeur de 1,5 cm de diamètre, à la jonction du corps et de la queue. Examen anatomo-pathologique: Adénome Langerhansien.

DEUXIEME OBSERVATION : ZELMONOVITCH 1962

Femme de 38 ans, qui présente des épisodes d'obnubilation accompagnés de fatigue musculaire et de paresthésies, disparaissant après l'ingestion d'eau sucrée. A deux reprises, épisodes comateux, régressant après injection de sérum glucosé. Augmentation de l'appétit, prise de poids de 16 kgs.

A l'examen: obésité de 80 kgs pour 1 m 59. Hypereflectivité tendineuse avec ébauche de Babinski à droite.

Glycémie: 0,41 gr.‰ à jeun et 0,32 gr.‰ après un jeûne de douze heures. Test de tolérance au glucose augmenté. Electroencéphalogramme: lésions diffuses disparition avec l'administration de sérum glucosé. Corps thyroïde palpable. Métabolisme de Base: + 22 et + 29 %. Captation de l'iode 131 à la 24^e heure: 83 %.

Exploration chirurgicale de la région pancréatique: Enucléation d'une tumeur de la région corporo-caudale. Examen anatomo-pathologique: tumeur bénigne. Suites opératoires simples.

Un mois après l'intervention: Métabolisme de Base: + 14 %; captation de l'Iode 131 à la 24^e heure: 72 %. Disparition des signes d'hyperthyroïdie.

Six mois après: Métabolisme de Base: — 6 %; captation de l'Iode 131: 59 %.

TROISIEME OBSERVATION : ZIMMER 1964

Femme de 46 ans présentant une asthénie importante, des épisodes de confusion mentale, des troubles de la vue, des tremblements qui sont mis d'abord sur le compte d'une cure d'amaigrissement. Mais en raison de leur répétition, de leur intensité croissante et de leur disparition avec l'injection de sérum glucosé, des glycémies sont pratiquées: leurs chiffres varient entre 0,19 gr./l. et 0,40 gr./l.

A l'examen: obésité de 97 kgs. Très légère augmentation du corps thyroïde. Plus de signes oculaires. Fin tremblement des extrémités.

Métabolisme de Base: + 15 %. Iode protéique: 16 mcg/100ml. Captation de l'Iode 131 à la 24^e heure: 23 %.

Glycémies comprises entre 0,17 et 0,45 gr./l., et 0,45 gr./l. après un jeûne de 24 heures. Teste de tolérance au glucose augmenté. Test au glucagon positif. Test à l'adrénaline négatif.

Radiographie sans préparation de l'abdomen: calcifications irrégulières au niveau du pancréas et au niveau du foie.

Exploration chirurgicale de la région pancréatique en janvier 1961: carcinome des îlots pancréatiques — inopérable. Multiples métastases au niveau du foie. Cholécysto-jéjunostomie. Suites opératoires simples. Traitement à l'Alloxane.

Pendant deux ans, amélioration des signes hypoglycémiques.

En juillet 1963: perte de poids de seize kgs en 6 semaines. Reprise des accidents hypoglycémiques depuis juillet 1961.

A l'examen: atrophie musculaire, corps thyroïde inchangé.

Glycémie: 1,45 gr./l. quatre heures après le repas, et 1,09 gr./l. après un jeûne de 15 heures. Test de tolérance au glucose augmenté. Métabolisme de Base: + 15, + 50 %. Cholestérol: 1,64 gr./l. Iode protéique: 20 γ g %. Captation de l'Iode 131 à la 24^e heure: 100 %.

Traitement de radioiode en août 1963. Pendant les quatre semaines suivantes, perte de 4,5 kgs, avec malaises hypoglycémiques. Glycémie quatre heures après le repas: 0,64 gr./l.

En novembre 1963: poids normal. Mais nécessité de prendre des repas toutes les deux ou trois heures même la nuit. Glycémie: 0,25 gr./l. trois heures après le repas. Captation de l'Iode 131 à la 24^e heure: 57 %.

Ces observations ne sont pas superposables. Dans celle de GREENLEE (1937) la thyroïdectomie a précédé l'énucléation de l'adénome, tandis que dans celle de ZELMANOVITCH (1962), l'hyperthyroïdie aurait disparu spontanément après l'exérèse de la tumeur langerhansienne bénigne et que celle de ZIMMER (1964) se situe à part puisqu'il s'agit d'un carcinome pancréatique sécrétant et métastatique où l'hyperthyroïdie s'est constituée 30 mois après la laparotomie exploratrice. Enfin, dans notre cas personnel l'hyperthyroïdie a probablement précédé les premières manifestations du nésioblastome et elle a continué à évoluer après son exérèse.

A partir de quatre cas assez dissemblables, il est a priori hasardeux de vouloir établir des relations psytiopathologiques entre l'adénome langerhansien et l'hyperthyroïdie. Nous voulons néanmoins étudier les différentes hypothèses possibles.

- L'association hyperthyroïdie et adénome langerhansien à la même signification que les autres associations pluriendocriniennes classiques.
- L'hyperthyroïdie est secondaire à l'adénome langerhansien. Soit par processus paranéoplasique, soit par action de l'hypoglycémie sur le corps thyroïde.
- L'hypoglycémie est engendrée par l'hyperthyroïdie.

I. — Envisageons d'abord l'hypothèse selon laquelle l'association adénome langerhansien et hyperthyroïdie fait partie **DES SYNDROMES PLURIENDOCRINIENS**, où il existe des atteintes de plusieurs parenchymes, hypophyse, parathyroïde, îlots du pancréas et surrénales.

La première observation est due, en 1903, à ERDHEIN qui décrit l'association d'un adénome acidophile hypophysaire et d'une hypertrophie parathyroïdienne. En 1929, LLOYD rapporte le cas d'hypertrophie de l'hypophyse, des parathyroïdes et

du pancréas, syndrome qui porte son nom. LIEVRE, en 1931, décrit les rapports qui existent entre l'hypophyse et les parathyroïdes. Depuis, de nombreuses observations ont été décrites; elles sont colligées par UNDERDAHL, en 1953, qui rapporte lui-même 8 cas de la Mayo Clinic. WERNER, en 1954, décrit le cas d'une famille dont 5 membres présentent une atteinte pluriendocrinienne. De même MOLDAWER, en 1954.

De l'étude de ces observations, que nous avons groupées dans les tableaux ci-après (A B C D E), nous pouvons noter que l'atteinte thyroïdienne existe dans douze cas.

- Soit sous forme de nodules uniques ou multiples, soit sous forme d'hypertrophie diffuse, dans deux cas il existe un carcinome thyroïdien
- Ces douze cas s'accompagnent d'autres localisations endocriniennes :
 - cinq avec atteinte pancréatique, habituellement adénome unique ou multiples, mais aussi hyperplasie ou hypertrophie insulaire.
 - six avec tumeur hypophysaire, soit sous forme d'adénome eosinophile typique, soit sous forme d'adénome chromophile.
 - L'atteinte parathyroïdienne se présente tantôt sous forme d'hyperplasie ou d'hypertrophie de toutes les parathyroïdes, tantôt sous forme d'adénomes multiples, deux cas seulement comportent un adénome unique.
 - Les surrénales, le thymus peuvent être également intéressés.

L'expression clinique est très variable, la scène est dominée, tantôt par une acromégalie, tantôt par un hyperparathyroïdisme, tantôt par un hyperinsulinisme. Tous les syndromes peuvent se voir, la malade de SHILBURNE (1945) présente les trois tableaux cliniques : acromégalie, hyperinsulinisme et hyperparathyroïdie.

Ces observations font évoquer l'action d'une hormone du lobe antérieur de l'hypophyse, ou de l'hypothalamus qui exciterait thyroïde, pancréas parathyroïde, surrénales, liaison qui serait humorale, comme le pense LIEVRE (1957). Mais en raison du caractère familial de ces polyadénomatoses, des auteurs, et en particulier WERNER, pensent qu'il existe un facteur héréditaire dominant pléiotrophique doué d'une forte pénétrance, frappant surtout les parathyroïdes, le pancréas et l'hypophyse.

Il est rare que le syndrome polyendocrinien soit exclusivement limité au corps thyroïde et au pancréas, et, comme nous l'a montré une revue de la littérature, dans cette éventualité la thyrotoxicose est absolument exceptionnelle. Bien entendu, rien ne prouve que dans notre observation il n'existe pas une tumeur de l'hypophyse infra-clinique et infra-radiologique que seules des coupes histologiques sérieées pourraient mettre en évidence. En effet, ce que l'on sait des constatations faites au cours de vérifications anatomo-pathologiques complètes, conduit en présence de tout syndrome polyendocrinien à rechercher d'autres atteintes glandulaires, hypophysaire en particulier.

En définitive, cette hypothèse nous paraît digne d'intérêt si aucune autre explication ne nous donne satisfaction. Mais pour être intégrée avec certitude dans le cadre des syndromes polyendocriniens il faudrait que dans les années à venir notre malade présente une augmentation de volume de sa selle turcique ou un hyperparathyroïdisme, ou bien encore qu'au terme de son existence il nous soit donné de confirmer la polyadénomatose grâce à un examen anatomo-pathologique complet...

Auteurs	Age — Sexe	Hypophyse	Parathyroïde	Pancréas	Thyroïde	Cortico-Surrénale	Autres glandes
ERDHEIM 1903		Acromégalie Adénome acidophile	Hyperthyroïde 12 x 5 x 3 mm. 8 x 8 x 3 mm. 17 x 6 x 3 mm. 11 x 6 x 4 mm.	non décrit			
CLAUDE et BAUDOIN 1911	22 — F.	Acromégalie Adénome acidophile 48 gr.	Clinique non donné 4 hyperthyroïdies : 2 de la grosseur d'un haricot 2 de la grosseur d'une noisette	non décrit	190 gr. hyperthyroïdie	17 gr.	
JOSEPON 1915	26 — M.	Acromégalie Gros adénome acidophile	Clinique non donné 2 adénomes : 1 de la grosseur d'un haricot 1 : 6 x 4 x 2,5 cm.	non décrit		40 gr. Adénome	
CUSLINGER DARIDOFF 1927	35 — M.	Adénome éosinophile Acromégalie	Clinique non notée 2 parathyroïdes trouvées : 1 adénome central dans chaque glande	Diabète disparu Adénome 1 cm. Hypertrophie cellulaire	100 gr.	30 gr.	
LLOYD 1929	22 — F.	Tumeur pituitaire inopérable Nécropsie Adénome chromophile 3 x 2 x 1,5 cm.	Clinique non notée 2 glandes élargies 1,7 x 1 x 0,8 cm. 1,5 x 0,4 x 0,3 cm.	Clinique non notée 1 nodule : 10 x 7 x 6 mm. 8 nodules : 3 à 6 mm. ø		grosse et ferme 12 gr. chacun	
HADFIELD et ROGERS 1932	51 — M.	Acromégalie Lobe antérieur élargi	Clinique non notée grosse masse au-dessous d'un lobe latéral de la thyroïde 8 x 4 x 2,5 cm. 64 gr.	non décrit			
HALBFLEISCH 1937	43 — M.	Radios : tumeurs Nécropsies : Adénome chromophile	un adénome 3 autres glandes de la taille d'un pois hyperplasie microscopique	Hyperinsulinisme enlevée à l'opérat. nécropsie : 4 adénomes des filots hyperplasie cellulaire	Nodule de la taille d'un œuf dans chaque lobe de la thyroïde		

Auteurs	Age — Sexe	Hypophyse	Parathyroïde	Pancréas	Thyroïde	Cortico-Surrénale	Autres glandes
GESTEL 1938	36 — M.	Acromégalie Adénome éosinophile taille d'une noix	clinique normale adénome unique lobulaire type d'un œuf de poule	tumeur des flots dans la queue de la grosseur d'un adénome cellulaire multiples micros- copiquement	goitre nodulaire	nodules des deux corticales	ulcère duodénal perforé
GREENLEE 1940	56 — F.	non décrit		Adénome langerhansien 1,7 x 1,5 x 1,2 cm.	adénome 4 x 5"		
UNDERDAHL LOPEZ KRUGER et DOCKERTY 1943	34 — F.	graphie normale	Hyper- parathyroïdisme une tumeur enlevée Hyper- parathyroïdisme persistant	Hyperinsulinisme adénome des îlots unique enlevé. Hyperinsulinisme persistant adénomes multi- ples enlevés. adénomatoses			
UNDERDAHL 1944	40 — F.	Adénome chromophobe enlevé incomplètement	Hyper- parathyroïdie 2 tumeurs enlevées 4,08 x 1,2 gr.	Hypoglycémie (sucre : 23 mgr. %) non exploré			
SCHELBURNE et Mc LAUGHLIN 1945	26 — M.	Graphie : tumeurs intra-cellulaires atteinte du champ visuel	Hyper- parathyroïdie Petit adénome enlevé	Hyperinsulinisme 3 adénomes enlevés chirurgicalement 1,5 x 1 x 0,5			ulcère duodénal
UNDERDAHL ROGERS et Collaborateurs 1946	38 — M.	graphie normale	Clinique non donnée nécropsie : 3 adénomes poids : 3,88 gr.	Hyperinsulinisme tumeur des îlots 3,5 cm. enlevé à l'opération nécropsie : 2 tumeurs 1,5 x 4 cm.	nodule 1,5 dans le lobe droit		
RUTISHAUSER et GUIRGUIS 1947	46 — F.	Acromégalie Adénome éosinophile : 2,85 gr.	non décrite	clinique non donnée multiples petits adénomes cellulaires le plus grand : 6 x 5 mm.			
UNDERDAHL 1947	50 — F.	graphie : tumeur intra-cellulaire non opérée	Hyper- parathyroïdisme 4 adénomes enveloppant trois glandes enlevés	Hypoglycémie ? pas de tumeurs palpées à l'opération de l'estomac			gastrectomie partielle pour ulcère duodénal

Auteurs	Age — Sexe	Hypophyse	Parathyroïde	Pancréas	Thyroïde	Cortico-Surrénale	Autres glandes
UNDERDAHL et ROGERS 1947	54 — M.		Ostéoporose lithiase uréthérale droite 4 adénomes poids total 2,9 gr.	Clinique non donnée multiples tumeurs cellulaires ganglions métastatiques de voisinage			Polypose diffuse gastrique
BURK 1948	47 — F.	Acromégalie	Hyper- parathyroïdisme tumeur enlevée à l'intervention	Clinique non donnée			
BURK 1948	30 — M.		Hyper- parathyroïdie tumeur enlevée à l'intervention	Hyperinsulinisme tumeur enlevée à l'intervention			
UNDERDAHL 1948	28 — M.	Graphie : tumeur intra-sellaire. Nécropsie : gros adénome chromophobe	Clinique non donnée 3 adénomes	Clinique non donnée multiples tumeurs cellulaires et adénomatoses	Normal	Adénome de la C.S.	Polypose gastrique diffuse ulcère peptique
DECHAUME 1948	24 — M.			Adénome langerhansien sécrétant	Goitre		
CRAIN 1949	46 — F.	Acromégalie élargissement de la selle turcique	Clinique ni biologie donnée	Hyperinsulinisme 2 adénomes cellulaires enlevés chirurgicalement : 8 x 3 x 1,3 cm. 1,1 x 1 x 0,6 cm.			
UNDERDAHL 1949	36 — M.	Graphie négative	Hyper- parathyroïdisme 2 adénomes enlevés : 10,3 et 2,20 gr.	Hypoglycémie non explorée			Adénome métastatique bronchique enlevé ulcère duodénal
UNDERDAHL 1949	24 — F.	Acromégalie Graphie : petit élargissement de la selle	Hyper- parathyroïdisme hyperplasie nodulaire dans les glandes enlevées	Hyperinsulinisme 5 adénomes enlevés le plus grand : 7 cm. ø		Adénomes des C.S. : 1,5 cm. ø enlevé	
de ULHÔA CINTRA 1952	28 — F.	Adénome chromophobe enlevé à l'opération	Hyper- parathyroïdisme adénome 3 x 1 cm. enlevé à l'intervention	pas de signe évident d'hypoglycémie			

Auteurs	Age — Sexe	Hypophyse	Parathyroïde	Pancréas	Thyroïde	Cortico-Surrénale	Autres glandes
WERNER 1954	39 — F.	Graphie : tumeur intracellulaire	calcémie : 115 mgr	Hypoglycémie pas d'opération			ulcère duodénal
WERNER 1954	35 — F.	Graphie : tumeur intrasellaire	calcémie : 119 mgr pas d'opération	Hypoglycémie opération : adénomatose des îlots du pancréas tumeurs multiples la plus large : 1,6 cm. ø			
WERNER 1954	34 — F.	Graphie : tumeur intrasellaire Acromégalie Nécropsie : adénome éosinophile et chromophile	calcémie : 120 mm adénome hyperplasie	Hypoglycémie opération et nécropsie adénomatose hyperplasique le plus grand adénome : 1,2 cm.	petit nodule thyroïdien	Nodule de la surrénale gauche	
MOLDAWER 1954	22 — F.	Graphie négative	calcémie : 128 mgr opération : 3 adénomes enlevés 4 ^e glande de taille normale	Hyperinsulinisme opération : 2 adénomes enlevés			
MOLDAWER 1954	46 — M.	Graphie : tumeur intrasellaire léger panhypopituitarisme	calcémie : 137 mgr opération : 2 adénomes dans 2 glandes enlevées 3 glandes normales 4 ^e non déterminée	pas d'hypoglycémie évidente			ulcère duodénal avec hémorragies répétées
MOLDAWER 1954	62 — F.	Acromégalie élargissement de la selle turcique	calcémie : 115 mgr opération : simple adénome enlevé	pas d'hypoglycémie évidente	Strumite d'Hashimoto		
CUSHMAN 1954	54 — M.		Adénome parathyroïdien		Nodule thyroïdien	Phéochromocytome droit	
CUSHMAN 1954	32 — F.				Adénome thyroïdien	Phéochromocytome	

		Selle turcique élargie adénome chromo- phobe 1 x cm. hémianopie bi-temporale Acromégalie hypogonadisme	Adénome parathyroïdien 1,7 x 0,8 cm	Adénome pancréatique 5 cm. ϕ	Adénome cortical 1,7 x 1,4 cm.	Adénome prostatique Lipome
MARSHALL 1954	40 — M.					
SKILLERN 1956	2 cas	Hyper- parathyroïdie adénome dans 1 cas nodule hyperplasique dans l'autre cas		Hyperinsulinisme adénome pancréatique		
SKILLERN 1956	2 cas	Adénome chromophobe dans un cas		nodule hyperplasique	surrénales élargies sans trouble fonctionnel	
FRANKSSON 1960	35 — M.	hyperplasie parathyroïdienne		Hyperplasie des flots de Langerhans et adénomes	ulcères gastriques multiples	
WILLIAMS 1961	35 — M.	Petits adénomes hypophysaires chromophobes	Adénomateuse parathyroïdienne 21 x 10 x 5 mm. 8 x 4,2 mm.	Tumeur pancréati- que 1 cm. ϕ (tête) 9 autres petites tumeurs dans flots 1 carcinome 1 pancréasectopi- que dans le duo- dénium : carcinome	Surrénales élargies Adénomes corticaux	Carcinoïde bronchique ulcère gastrique
DUFFY 1963	68 — F.	Panhypo- pituitarisme Adénome 2,5 cm. — 4 gr. chromophobe	Adénome parathyroïde gauche 2,35 gr.	Adénomes multiples prolifération cellulaire	Surrénale atrophiée	ulcère duodénal
UNDERWOOD 1963	40 — M.		Adénome parathyroïdien 0,5 cm. ϕ	Adénome pancréatique (corps)		Carcinome bronchique atteinte familiale
MANNING 1963	18 — F.		Adénomes multiples		Carcinomes (1,5 cm. ϕ à droite) (0,6 cm. ϕ à gauche)	Phéochromocyto- me bilatéral récidive 10 ans plus tard
FINEGOLD 1963	27 — M.	Parathyroïde élargie : 1 ^{re} 2,5 cm. Adénome 1 cm. 2 ^{de} 1 cm. adénome 0,4 cm.			Carcinome thyroïdien	rein de la M.S.

II. — La seconde hypothèse est celle qui fait de L'HYPERTHYROÏDIE UNE CONSÉQUENCE DE L'ADÉNOME LANGERHANSIEN.

1°) Est-on en droit d'interpréter l'hyperthyroïdie comme un SYNDROME PARANÉOPLASIQUE lié à l'évolution de la tumeur pancréatique ?

Depuis 1956, DE GENNES et BRICAIRE ont attiré l'attention sur les relations entre hyperthyroïdies et affections malignes. Dès lors les observations se sont multipliées de sorte que LEPRAT dans son rapport au XXXV^{me} Congrès Français de Médecine pouvait en dénombrer une cinquantaine. Nous-mêmes en avons rapporté cette année un cas où l'hyperthyroïdie fut annonciatrice de l'évolution métastatique d'un cancer du sein opéré cinq ans auparavant.

La statistique de LEPRAT met en évidence la prédominance des néoplasmes de la sphère digestive avec une seule localisation pancréatique (LEVY, 1964) et qui était dénuée d'activité sécrétoire. Il faut y ajouter l'observation de ZIMMER (1964), carcinome sécrétant et métastatique dont nous avons fait état précédemment.

Dès 1961, DE GENNES, BRICAIRE et LEPART ont insisté sur les caractères cliniques de cette hyperthyroïdie qui réalise le plus souvent un tableau de thyrotoxicose très pure, dépourvu de signes d'encéphalo-hypophysaires. « L'amaigrissement est souvent important ainsi que la myasthénie; les autres signes d'hyperthyroïdie sont d'intensité variable: tachycardie, polydipsie, thermophobie, diarrhée, tremblement. Le métabolisme de Base sous narcose est augmenté, le réflexogramme achilléen raccourci. Le taux de fixation d'Iode 131 est nettement élevé, de même que l'Iodémie protéique; le test de freination de Werner, l'étude de la clairance thyroïdienne ont pu confirmer la réalité de l'hyperthyroïdie. Par contre le goitre est discret ou absent, ainsi que les signes oculaires. Beaucoup plus rarement l'allure clinique est celle d'une maladie de Basedow classique, avec son composant d'encéphalo-hypophysaire et notamment une exophtalmie vraie. » (LEPRAT).

La chronologie des syndromes fait généralement apparaître une précession des signes thyroïdiens sur la maladie néoplasique qui sera découverte lors du bilan systématique pratiqué devant les caractères cliniques d'une telle hyperthyroïdie d'apparition généralement tardive. Ou bien le cancer s'extériorisera, quelques semaines à un à deux ans plus tard, soit spontanément, soit à la faveur d'un traitement intensif de l'hyperthyroïdie.

Le mécanisme de l'hyperthyroïdie reste mal connu. Consommation accrue d'oxygène par la cellule cancéreuse? Processus de défense de l'organisme? ou bien existence d'une substance humorale directement élaborée par le tissu néoplasique? Cette dernière hypothèse a trouvé appui dans les travaux d'ODELL et Collaborateurs qui ont observé un taux sanguin élevé de T.S.H. dans deux cas de chorio-carcinomes accompagnés de signes de thyrotoxicose, tandis que dans deux autres cas, le tissu humoral était lui-même le siège d'une activité T.S.H.-Like. STEIGBIGEL et Coll. viennent de rapporter une observation d'un tératome testiculaire métastasé avec hyperthyroïdie, clinique et biologique, le taux sanguin de T.S.H. étant nettement augmenté. La réduction de l'hyperthyroïdie à la faveur de la chimiothérapie du carcinome apporte une démonstration éclatante de sa dépendance par rapport à l'évolution de la néoplasie.

Mais un certain nombre d'arguments nous empêchent de faire de notre hyperthyroïdie un syndrome paranéoplasique. C'est tout d'abord le fait que la malignité n'est pas établie puisque les anomalies architecturales et cellulaires ont été retenues comme des signes irritatifs plutôt que comme des stigmates de malignité; mais cette objection n'a pas une valeur absolument formelle puisque, nous l'avons vu, des tumeurs histologiquement bénignes peuvent récidiver et métastaser dans les mois ou les années qui suivent, et enfin on admet comme syndromes paranéoplasiques des hypoglycémies secondaires à des mésothéliomes thoraciques qui sont cependant des tumeurs bénignes. C'est ensuite le caractère multi-nodulaire du goitre alors qu'habituellement l'hypertrophie thyroïdienne est absente ou diffuse

et modérée dans les hyperthyroïdies paranéoplasiques. C'est également le fait qu'elle a continué à évoluer après l'exérèse de la tumeur pancréatique: on a même eu l'impression qu'à ce moment elle subissait une poussée évolutive avec un amaigrissement de 7 kgs en 9 semaines, une tachycardie entre 100 et 120... et très objectivement la malade ne se sentait pas mieux qu'avant la première intervention, de sorte qu'après un traitement médical nous avons du recourir à la thyroïdectomie; cette évolution s'oppose à celle de ZELMANOVITCH où les signes d'hyperthyroïdie ont disparu après l'ablation de l'adénome pancréatique. C'est enfin et plus accessoirement, l'âge de la malade qui n'avait que 40 ans, alors que le début de ces hyperthyroïdies paranéoplasiques est généralement beaucoup plus tardif et la précession anormalement longue de l'hyperthyroïdie sur l'extériorisation de la tumeur qui se situe en principe entre quelques semaines et un à deux ans.

2°) On est donc amené à récuser la signification paranéoplasique de l'hyperthyroïdie. Malgré cela ne peut-elle pas être la conséquence de l'hyperinsulinisme par un mécanisme différent de ceux admis dans les syndromes paranéoplasiques en général, à savoir par le biais d'un effet spécifique de l'hypoglycémie sur la régulation thyroïdienne.

En effet, les travaux de SENDRAIL et Coll., en 1963, semblent en faveur de cette hypothèse: dans des expériences pratiquées sur le rat insuliné, ces auteurs mettent en évidence une importante activation thyroïdienne démontrée histologiquement par une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium vésiculaire. De même des expériences sur le chien montrent une élévation de l'iodémie protéique, quatre heures après l'agression insulinique dont le taux peut atteindre ou excéder le double des valeurs primitives. Cette décharge d'iode protéique qui accompagne et suit l'hypoglycémie insulinique témoigne, d'après ces auteurs, d'une hyperactivité endogène des cellules sécrétives de thyrotrophine hypophysaire et d'une surproduction d'hormones iodées thyroïdiennes.

Le mécanisme d'action de l'insuline a donné lieu à de nombreuses hypothèses analysées par SENDRAIL et BLUM dans un travail récent:

- pour DURY (1950), l'intervention médullo-surrénale représenterait le chaînon essentiel dans le cycle des réactions post-insuliniques, l'hypoglycémie induite libérant une quantité d'adrénaline endogène suffisante pour solliciter une réponse hypophyso-corticale. Selon l'hypothèse de LONG, l'hypersécrétion d'adrénaline constituerait l'élément commun à tout syndrome d'agression non spécifique.
- VOGT, expérimentant sur le rat, signale que l'exérèse des médullo-surrénales n'abolie aucunement l'effet eosinopénique de l'insuline.
- ROMANI démontre que si les rats reçoivent au préalable une injection d'une substance ganglioplégique (Pendiomide) qui bloque la contre-sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale, la réaction eosinopénique se révèle aussi ample et la déplétion des zones fasciculée et réticulée du cortex aussi nette que lorsque l'insuline est administrée isolément. D'autre part, lorsque les rats insulinisés et soumis à l'action du ganglioplégique ont subi, en plus, un pré-traitement par la S. T. H., seuls les adultes en déconnexion bénéficient de l'influence protectrice de la somatotrophine et font les frais de leur hypoglycémie grave; mais l'éosinopénie et la délipidation s'observent avec la même régularité que chez les animaux traités par la seule insulination.

La déconnexion neuro-végétative ne porte donc nullement obstacle à la stimulation hypophyso-thyroïdienne consécutive à l'agression insulinique.

- SENDRAIL et Collaborateurs arrivent à démontrer le rôle sécrétant corticotrope et thyrotrope de l'hypophyse comme relai de l'action de l'insuline: les auteurs réalisent une hypophysectomie qui entraîne une di-

minution ou une disparition des effets insuliniques (la chute éosinopénique est réduite, les modifications de la formule blanche sont annulées ou inversées, il y a disparition des modifications de l'électrophorèse et de la rétraction post-insulinique de l'aire de diffusion hémoglobine-hyaluronidase, on observe une chute de l'hyperiodémie protéique post-insulinique).

Ce pouvoir thyrotrope ne dépendrait pas des propriétés pharmacodynamiques de l'insuline, mais de l'hypoglycémie qu'elle induit et qui peut être assimilée à un facteur de choc apte à stimuler le couple hypophyso-thyroïdien.

L'hypoglycémie insulinique accroît l'avidité des tissus pour l'iode et c'est vraisemblablement pour répondre à cette augmentation des besoins périphériques que l'hypophyse fournit, par une décharge de T.S.H., une sécrétion complémentaire d'hormones thyro-iodées: la privation d'hypophyse interdit ce processus de compensation.

La stimulation hypophyso-thyroïdienne post-insulinique pourrait se faire par deux voies:

- une voie essentielle, en rapport avec l'action directe de l'hypoglycémie sur le secteur thyrotrope de l'hypophyse, sous le contrôle vraisemblable des centres nucléaires glycorégulateurs de l'hypothalamus. La transmission diencéphalo-hypophysaire s'opérant grâce aux connexions neuro-vasculaires de la tige, peut être par l'intermédiaire de l'hormone T.R.F. (SCHREIBER, 1964);
- une voie accessoire, en rapport avec l'action indirecte, d'incidence secondaire, de l'adrénalinémie.

Des expériences de ces mêmes auteurs, vérifient que la décharge d'iode protéinique sous insuline s'effectue indépendamment de la conservation ou de la suppression des surrénales. Cependant la surrénalectomie introduit des différences significatives dans les types de réponse:

- elle atténue l'onde d'hyperiodémie par rapport au lot témoin;
- elle prolonge la pente de chute iodémique enregistrée pour le lot hypophysectomisé.

Tous ces travaux sont pleins d'intérêts mais ce mécanisme ne nous paraît pas suffisant pour rendre compte de l'association adénome langerhansien hyperthyroïdie. En effet, même s'il entre en jeu, la réaction thyroïdienne n'aboutit à la thyreotoxicose qu'à la faveur d'un autre facteur particulier de réception thyroïdienne, génétique ou acquis. Sinon on comprendrait mal que sur quelque 500 cas d'adénomes langerhansiens on ne démontre que quatre hyperthyroïdies associées. Enfin, un autre argument s'inscrit contre cette hypothèse c'est la précession probable de l'hyperthyroïdie.

III. — A l'inverse, troisième hypothèse, **L'HYPERINSULINISME PEUT-IL ÊTRE ENGENDRÉ PAR L'HYPERTHYROÏDIE ?**

De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle de la thyroxine sur les cellules du pancréas. Citons ceux de FARRANT (1912) qui observe une multiplication des îlots pancréatiques chez le rat et le lapin par la simple ingestion d'extrait thyroïdien.

- WATRIN et FLORENTIN, en 1931, obtiennent des images d'hypergénèse langerhansienne par injection de thyroxine à des cobayes.

- En 1944, SENDRAIL, BAZEX et BIMES précisent chez le cobaye les éléments qui réagissent dans l'îlot à l'incitation hormonale; les injections de thyroxine supérieure à 1 mgr. déterminent une hyperplasie insulaire, à la fois polynésique et macronésique, des doses de 2 à 3 mgr. entraînent la disparition progressive des cellules A. Le tissu langerhansien finissant par n'être plus constitué que par des cellules B; pour des doses plus élevées (SURG), il semble y avoir éclosion de très petits îlots formés à nouveau de cellules A. SENDRAIL et Coll. admettent aussi l'hypothèse que la thyroxinisation, en provoquant une accélération générale des échanges, et en particulier une consommation accrue du glycogène périphérique, exagère les besoins de l'organisme en insuline, d'où hyperplasie comparative de type B et l'onde corrélative d'hyperinsulinémie. Ces conclusions furent confirmées en 1946 par J. VERNE.
- En 1953, C. ARON et ISAAC, chez le cobaye thyroxinisé, retrouvent l'augmentation du rapport numérique B/A avec dégranulation des cellules B et A.
- En 1955, KINASH et HAIST constatent chez le rat que les principes thyroïdiens, inhibent l'atrophie langerhansienne consécutive à l'hypophysectomie. En contre partie, MIALHE remarque, chez le canard, que la thyroïdectomie provoque une hyperplasie des îlots, mais par néoformation des cellules A.
- En 1956, ALLIZON, chez les souris adultes et les souriceaux, remarque, au contraire, une hyperplasie des îlots, mais avec accélération de la différenciation des cellules B.

Ces expériences montrent donc que la thyroxinisation provoque une nésidio-blastose diffuse de type B, réaction qui traduit un effort de compensation du pancréas insulaire (qu'expriment à la fois l'hyperplasie B et le surcroît d'élaboration endogène d'insuline) devant l'effet hyperglycémiant de la thyroxine. Mais cette réaction compensatrice est différente selon que le pancréas est normal ou non. Dans le premier cas, le pancréas insulaire est apte, sous l'influence de la thyroxinisation, à fournir un effort compensateur, qui se traduit par une hyperplasie de type B et un surcroît d'élaboration d'insuline. C'est pour cette raison que, dans la majorité des cas d'hyperthyroïdie, la perturbation du métabolisme glucidique demeure discrète. C'est pourquoi, au cours du test à l'insuline, l'onde d'hypoglycémie frappe par son amplitude et sa brièveté.

Au contraire, si le pancréas est incapable de fournir l'effort compensateur, le diabète peut se manifester. Il semble que des erreurs de régime, et surtout des facteurs génétiques soient, à l'origine de ce déficit, comme le signalent JOSLIN, WISSMER, BOULET, MIROUZE et SENDRAIL.

De même on peut concevoir facilement que, pour des raisons génétiques ou autres, la réaction hyperplasique insulaire et l'élaboration d'insuline dépassent largement les besoins engendrés par l'effet hyperplasiant de la thyroxine, et aboutissent à l'adénomatose vraie et à l'hyperinsulinisme. Mais cette explication, si elle est satisfaisante sur le plan physiopathologique, rend difficilement compte du caractère exceptionnel de l'adénome langerhansien au cours de l'hyperthyroïdie.

CONCLUSION: Nous avons envisagé les différentes hypothèses possibles et en toute objectivité nous ne sommes pas autorisés à nous rallier formellement à l'une plutôt qu'à l'autre; il ne paraît pas satisfaisant d'admettre la banale coïncidence. Nous avons décrit les arguments qui, dans notre cas personnel, empêchent de faire de l'hyperthyroïdie un syndrome paranéoplasique, alors que cette hypothèse paraît valable pour le malade de ZELMANOVITCH. Quant à la dernière hypothèse, elle s'accorde mal avec le caractère exceptionnel d'une telle association. Peut-être faut-il considérer que nous sommes en présence d'un syndrome polyadénomateux dont les autres éléments pourront se révéler dans les années à venir.

CONCLUSIONS

Un cas d'adénome langerhansien associé à une hyperthyroïdie est à l'origine de ce travail. Dans une première partie l'accent est mis sur la difficulté du diagnostic de nésidioblastome et sur la valeur des manifestations neuro-psychiatriques qui prennent toute leur signification lorsqu'on a saisi leur survenue à jeun. Puis sont discutées les différentes investigations biologiques parmi lesquelles un intérêt tout particulier est accordé à l'hypoglycémie à jeun, à l'épreuve du jeûne et au test au tolbutamide intra-veineux. Après avoir envisagé les indications thérapeutiques on insiste sur les difficultés du pronostic anato-mo-pathologique du fait de la fréquence relative d'anomalies architecturales ou cellulaires dans des tumeurs dont l'évolution clinique est cependant favorable.

Une revue de la littérature a permis de retrouver un certain nombre d'associations tumeur langerhansienne et goitre, mais avec trois fois seulement une hyperthyroïdie. Aussi les rapports entre les deux affections ne paraissent-ils pas évidents. Dans notre observation, le contexte clinique n'autorise pas à ranger avec certitude l'hyperthyroïdie dans le cadre des syndromes paranéoplasiques. Quant à la proposition inverse qui ferait de l'hyperinsulinisme une conséquence de l'hyperthyroïdie, elle trouve des arguments dans l'expérimentation, mais elle paraît assez peu vraisemblable compte tenu de la fréquence de l'hyperthyroïdie et du caractère exceptionnel d'une telle association. Enfin il est possible qu'il s'agisse d'une polyadénomatose dont les autres localisations habituelles sont absentes ou encore latentes, mais l'éventualité d'une coïncidence fortuite ne peut être éliminée.

VU, le Doyen :
Prof^r J.-F. CIER

Le Président de la Thèse :
Prof^r GUINET

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 5 Novembre 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALLIZON (J.).
« Action de la thyroxine sur le pancréas endocrine du souriceau ».
C.R. Soc. Biol. 1955, vol. 149, pp. 50-54.
- ALLIZON (J.).
« Action de l'hormone thyroïdienne sur la morphologie du pancréas endocrine de la souris albinos ».
J. Physiol. 1957, vol. 49, pp. 699-720.
- ALAJOUANINE (Th.), NEHLIL (J.), CONTAMIN (F.), CATHALA (H.-P.), et CLOAREC (J.).
« Encéphalopathie hypoglycémique par adénome langerhansien probable ; disparition des troubles sous l'effet de la corticothérapie ».
Rev. Neurol. 1959, vol. 100, n° 1, pp. 3-14.
- ARNOULD (G.), SOMMELET (J.) et coll.
« Formes hypersomniques d'hypoglycémie secondaires à un adénome langerhansien ».
Société Midic, Nancy, 28-11-1962.
- ARONC, MARESCAUX (J.), ISAAC (J.-P.).
« La thyroïde a-t-elle une action sur le pancréas endocrine du cobaye ».
Bull. Ass. Anatomistes, 1955, vol. 85, pp. 422-430.
- ASHER (L.) et TAKAHASHI.
« On the experimental production of lack of Carbohydrates and on the Carbohydrate metabolism on the central nervous system ».
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1925, vol. 22, pp. 238-240.
- BALLS (K.-F.), NICHOLSON (J.-T.-L.), GODMAN (H.-L.), TOUCHSTONE (J.-C.).
« Functioning islet - cell carcinoma of the pancreas with Cushing's syndrome ».
The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism, 1959, vol. 19, n° 9, pp. 1134-1143.
- BARBIERI (L.).
« Modificazioni delle isole di Langerhans in rapporto alla funzione tiroidee ».
Arch. sc. med. 1953, vol. 95, pp. 602-609.
- BARJON (P.) et LABAUGE (R.).
« Les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes ».
Presse médicale, 1961, vol. 69, pp. 2635-2637.
- BARRE (Y.), GAULET (T.) et DUBARRY (L.).
« Tumeurs des îlots de Langerhans avec hyperinsulinisme ».
Arch. Anat. Pathol. 1961, vol. 10, n° 1, pp. 64-69.
- BASS (M.), GIOVACCHINI (P.).
« Psychiatric aspects of spontaneous hypoglycemia ».
Journ. of Nervous and mental diseases, 1948, vol. 108, n° 1, pp. 1-9.
- BAYER (J.-M.).
« Histologie et histogénèse des tumeurs des îlots de Langerhans ».
Virchows Archiv, 1954, vol. 325, n° 3, pp. 327-352.
- BEAL (R.-W.).
« Islet cell tumour of the pancreas ».
Austral New Zell. J. Surg. 1961, vol. 31, n° 1, pp. 54-58.
- BENCOSME (S.-A.).
« Studies on the methods of staining the islet cells of pancreas ».
Ach. path. 1952, vol. 53, pp. 87-97.
- BENCOSME (S.-A.).
« The histogenesis and cytology of the pancreatic islets of langerhans ».
Amer. J. Anat. 1955, vol. 96, pp. 103-151.
- BENCOSME (S.-A.), ALLEN (R.-A.) et LAHA (H.-L.).
« Functioning pancreatic islet tumors electron microscopically ».
The Amer. J. of pathol. 1963, vol. 42, n° 1, pp. 1-22.
- BENCOSME (S.-A.), ALLEN (R.-A.), LAHA (H.-L.).
« Electron microscopic study of functioning islet cell tumors ».
J. Appl. Physiol. 1959, vol. 30, pp. 2037.
- BENMILOUD
« La glycémie en pathologie thyroïdienne ».
Annales d'endocrinologie, 1963, vol. 24, n° 4, pp. 525-531.
- PERF. S.
« Étude comparative d'adénomes endocriniens chez l'homme et chez les animaux ».
Oncologia, 1963, pp. 81-100.
- BERKOWITZ (D.), GREENBERG (L.), GLASMAN (S.).
« Le test de la tolbutamide par IV comme aide dans le diagnostic du carcinome du pancréas ».
Amer. J. of med. sciences, 1962, vol. 243, pp. 2.

- BERNARD (J.-G.), HUGONOT (R.), AZORIN (D.), PEROT (G.-J.), LEFEBVRE (P.).
« Le syndrome de Cushing et pancréatite récidivante ».
Presse médicale, 1960, vol. 68, n° 8, pp. 263-264.
- BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), SACREZ (R.), MALLET-GUY (P.), FEROLDI (J.),
GERMAIN (D.), SHERRER (M.), et RUI HON UGLIENGO (Mme).
« Hypoglycémie par adénome pancréatique chez une fillette de 8 ans. Intervention.
Guérison. Considérations. Diagnostic et thérapeutiques.
Société française de pédiatrie, 20 nov. 1960.
- BIEKERSTAFF (E.), DODGE (O.-G.), GOUREVITCH (A.), HEARN (G.-W.)
« Adenomatosis of the islets of Langerhans ».
British medical journ. 1955, n° 4946, pp. 997-1000.
- BLOODWORTH (J.-M.-B.), ELLIOTT (D.-W.).
« Histochimie des lésions des cellules de Langerhans ».
J.A.M.A., 1963, vol. 183, n° 12, pp. 115-119.
- BORIES-AZEAU (A.), PUJOL (H.) et MIROUZE (J.).
« La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypo-
glycémiques par adénomes langerhansiens ».
Presse médicale, nov. 1963, vol. 71, n° 49, pp. 2361-2363.
- BOUDIN (G.), BERTRAND (I.), LEGER (L.), CASTAIGNE (P.) et SABOURAUD (O.).
« Hyperinsulinise par adénome des îlots de Langerhans ; adénomectomie ».
Presse médicale, 1950, n° 38, pp. 694-696.
- BOUDIN (G.), LEGER (L.), CANIVET (J.), LAURAS (A.) et LOBET (R.).
« Adénome langerhansien révélé par une encéphalopathie hypoglycémique ».
Bull. Soc. Hôp. Paris, 1959, vol. 75, n° 30-31, pp. 1001-1010.
- BOUDIN (G.), LAURAS (A.), LOBET (R.).
« Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées ».
Presse méd. 1960, n° 8, pp. 270-272. — n° 9, pp. 321-324.
- BOUDIN (R.), ALLAINES (F. d'), RICHON.
« Sur un cas d'hypoglycémie spontanée grave ».
Sem. des Hôp. de Paris, 1945, vol. 22, n° 5, pp. 115-122.
- BRESLOVSKI (A.-S.).
« Types de cellules et caractères structuraux des îlots de Langerhans en fonction
des variations d'apport d'hormones thyroïdiennes à l'organisme ».
Arkh. Anat. Gistol. Embryol., 1961, vol. 40, pp. 19-26.
- BROCQ (P.), VERNE (J.).
« Essai de classification des hypoglycémies d'origine pancréatique, étude cyto-
logique de 10 pièces opératoires ».
Presse Médicale, 1954, vol. 62, n° 86, pp. 1770-1774.
- CAMPBELL (W.-R.).
« Hypoglycemia and hyperinsulinisme ».
Trans. Soc. Canada, 1958, vol. 52, pp. 1-15.
- CANONE (P.).
« Les hypoglycémies par polynésie langerhansienne. Une observation guérie par
pancréatectomie de réduction ».
Thèse de Lille, 1948.
- CATZ (B.).
« Action de l'insuline sur l'épithélium thyroïdien chez le rat ».
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1957, vol. 91, n° 1, pp. 62-64.
- CONN (J.-W.).
« The diagnostic and management of spontaneous hypoglycemia ».
J.A.M.A., 1947, vol. 134, pp. 130-138.
- CONN (J.-W.) and SELTZER (H.-S.).
« Spontaneous hypoglycemia ».
Amer. J. Med., 1955, vol. 91, pp. 460-478.
- COURVILLE (C.-B.).
« Late cerebral changes incident to severe hypoglycemia ».
Arch. Neurol. Psychiat., 1957, vol. 78, pp. 1-15.
- CRENTZFELDT (W.), WILLE (K.), KAUP (H.).
« Surcharge IV de glucose, d'insuline et de tolbutamide chez les gens bien por-
tants, chez les diabétiques, dans les cirrhoses hépatiques et chez les porteurs
d'insulome ».
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1962, vol. 87, n° 48, pp. 2173-2224.
- CUSHMAN (P.).
« Familial endocrine tumors : report of 2 unrelated Kindred. Affected with Pheo-
chromotomos ; one also with multiple thyroid carcinoma ».
Amer. J. Med., 1962, vol. 32, pp. 352-360.
- DARNAUD (C.), HEPP (J.), MOZZI-CONACCI (P.)
« Hypoglycémie par adénome langerhansien ».
Semaine des Hôpitaux-Annales de pédiatrie, 1962, vol. 38, n° 42-43, pp. 1850-1859.

- DANOWSKI (T.), MATEER (M.) and LOUGABAUCH (E.).
« Endocrine adenomatosis. Polyendocrine disease. Familial occurrences ».
Acta medica Scandinavica, 1962, vol. 172, n° 5, pp. 559-566.
- DECHAUME, VACHON, BLONDET, SCHOTT et BUFFARD.
« Grande hypoglycémie par adénome langerhansien, associée à un goître et à une atrophie de l'éminence thénar ».
Société médicale des hôpitaux de Lyon, 15 février 1948.
- DELSABAN (A.), FIED (J.-B.), STEVENS (H.).
« Familial idiopathic hypoglycemia ».
Archives of neurology, 1962, vol. 7, n° 6, pp. 529-537.
- DELAY (J.), DESCLAUX (J.), et LEULIER (H.).
« Délire secondaire à des états crépusculaires hypoglycémiques ».
Annales médico-psychol., 1944, vol. 102, n° 11, pp. 516-527.
- DELAY (J.).
« Narcolepsie et hypoglycémie ».
Annales médico-psychol., 1942, vol. 100, n° 2, pp. 375-379.
- DELAY (J.), CLOUTIER (F.), LAINE (B.), et SCHMITZ (B.).
« Séquelles cérébrales des comas hypoglycémiques ».
Encéphale, 1952, vol. 41, pp. 520.
- DORNER (M.), FINKER (L.), WIFZ (J.-B.).
« Hypoglycémie spontanée. A propos d'un cas de nésioblastome pancréatique ».
Strasbourg médical, 1961, vol. 12, n° 11, pp. 929-941.
- DORRA (M.), et SALTREL (H.).
« Syndromes endocrines paranéoplasiques ».
France méd., 1964, ol. 27, pp. 63.
- DUFFY (J.-P.).
« Adénomes endocriniens multiples avec insuffisance hypophysaire après hémorragie ».
British medical journal, 1963, pp. 1066-1067.
- DUNEAU (W.-G.), MURRAY et ABERDIEN.
« Hyperinsulinisme dû à l'adénome langerhansien ».
British med. journal, n° 4603, pp. 521-523.
- ERDHEIN (J.).
« Zur normalen und pathologischen histologie der glandulo thyroidea, parathyreoda und hypophysis ».
Breit. z. Anat. u. z. allg. Path., 1903, vol. 33, pp. 158-236.
- EUZIERES (J.), FASSIO (E.), CAZAL (P.), et LAGARDE (C.).
« Quatre cas d'hypoglycémie avec manifestations nerveuses paroxystiques ».
Montpellier médical, 1942, vol. 85, n° 1, pp. 314-316.
- FAJANS (S.-S.), SCHNEIDER (D.-F.), SCHTEINGART et CONN (J.-W.).
« Valeur diagnostic de la tolbutamide sodique dans les états hypoglycémiques ».
The journal of medical endocrinology and metabolism, 1961, vol. 21, pp. 371-390.
- FINEBERG (S.-K.) et ALTSCHUL (A.).
« The encephalopathy of hyperinsulinism ».
Annals of internal medicine, 1952, vol. 36, n° 2, pp. 536-550.
- FINEGOLD (J.), HADDAD (J.), MIELON (J.).
« Multiples endocrines tumors ».
Archives of pathology, 1963, vol. 76, n° 4, pp. 449-455.
- FLANAGAN (G.-C.), SCHWARTZ (T.-B.), RYAN (W.-C.).
« Intérêt du test à la leucine et du test à la tolbutamide intra-veineuse dans le diagnostic des hypoglycémies ».
The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1961, vol. 21, pp. 401-413.
- FRANCK (A.-R.).
« Islet cell tumors of pancreas and hyperinsulinism ».
The amer. Journ. of surgery, 1960, vol. 99, pp. 268-282.
- FRANKSON (C.), HELI-STROM (J.), HULTQUIST (G.), PERMAN (G.).
« Primary chief cell Hyperplasia of the Parathyroids and islet cell. Hyperplasia and adenoma of pancreas associated with gastro-duodenal ulcer ».
Acta chirurgica Scandinavica, 1960, vol. 118, n° 4, pp. 270-277.
- FRANTZ (V.-K.).
« Tumors of the pancreas : islet cell tumors ».
Atlas of tumor pathology, section VII, fascicules 27-28, pp. 79-131.
Washington, De, 1959.
- GACHES (J.), DONDEY (M.).
« A propos d'un cas d'épilepsie temporale chez un hypoglycémique ».
Rev. neurol., 1956, vol. 94, pp. 182 (séance d'EEG du 30-11-55).
- GARLAND (H.).
« Pancreatic islet adenomatosis with hypoglycemia episodes ».
British medical journal, 26-10-1957, n° 5051, pp. 969-971.

- GENNES (J.-L. de) et coll.
« Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénome langerhansien. (A propos d'une observation d'adénome localisé dans le pancréas de Winslow ayant nécessité 4 interventions chirurgicales) ».
Presse médicale, 1963, vol. 35, pp. 1708-1710. — vol. 36, pp. 1735-1737.
- MARIE (H.), GREIDER and DANIEL (W.), ELLIOTT.
The american journal of pathology, 1964, vol. 44, n° 4, pp. 663-678.
- GRENIER (J.), LARUE (G.-H.), et GERVAIS (L.-M.).
« Hyperinsulinisme et troubles neuro-psychiatriques ».
Laval médical, 1955, vol. 20, n° 5, pp. 642-653.
- GREENLEE (D.-P.), LLYOD (J.-D.), BRUECKEN (A.-J.), MAC ELBROY (W.-S.).
« Adénome des îlots de Langerhans avec hyperinsulinisme associé à un adénome de la thyroïde ».
Annals of surgery, 1940, vol. 112, n° 3, pp. 378-391.
- GRIMOUD (M.), GERAUD (J.) et DARNAUD (Ch.).
« Adénomes langerhansiens du pancréas avec hypoglycémie. A propos de deux observations ».
Méd. de l'Acad. de chirurgie, 21-11-62, P.M. 21-11-1962, pp. 2531.
- HANSON (J.-S.).
« Hypoglycemia associated with pancreatic islet cell tumors ».
J.A.M.A., 1960, vol. 28, n° 3, pp. 468-475.
- HELLSTROM (J.), IVEMARK (B.).
« Primary hyperparathyroidism clinical and structural findings in 138 cases ».
Acta chirurgica scandinavica, 1962, suppl. 294, pp. 5-113.
- HOWARD (J.-E.), MOSS (N.-H.) and RHOARDS (J.E.).
« Hyperinsulinisms and islet tumors of the pancreas, with 398 reported tumors ».
Surgery gyn. and obst., 1950, vol. 90, pp. 416-455.
- ISAAC (J.-P.), et ARON (C.).
« Action de la thyroxine sur les îlots de Langerhans chez le cobaye ».
C.R. Soc. Biol., 1953, vol. 147, pp. 494-495.
- JENTZER (A.), et BIKEL (G.).
« Hypoglycémie comateuse par adénome de la tête du pancréas ; guérison opératoire ».
Bulletin de l'académie Suisse des sciences médicales, 1947, vol. 1, fasc. 2, pp. 88-96.
- KELLY (J.-D.C.).
« Diagnostic of islet cell tumors of the pancreas ».
Lancet, 1956, vol. 1, pp. 668-670.
- KINASH (B.), HAIST (R.-E.).
« The influence of the thyroid gland on the islets of langerhans and the pancreas ».
Canad. J. Biochem. and Physiol., 1955, vol. 33, pp. 380-384.
- KLEYNTJENS (F.), VERNIORY (A.) et STOUPEL (N.).
« Séquelles nerveuses du coma hypoglycémique. Etude E.E.G. ».
Acta clinica belgica, 1950, vol. 5, n° 1, pp. 28-41.
- LACY (P.-E.) and HARTROFT (W.-S.).
« Electron microscopy of the islets or langerhans ».
Ann. New-York Acad. SC., 1959, vol. 82, pp. 287-301.
- LACY (P.E.) and WILLIAMSON (J.R.).
« Electron microscopy and fluorescent antibody studies of islet cell adenomas ».
Anat. Rec., 1960, vol. 136, pp. 227-228.
- LANDAU (B.-R.), LEVINE (H.J.) et HERTZ (R.).
« Prolonged glucagon administration in a case of hyperinsulinism due to disseminated islet-cell carcinoma ».
The new-england journal of medicine, 1958, vol. 259, n° 6, pp. 286-288.
- LAROCHELLE (L.-N.) et MORIN (Y.).
« Hyperinsulinisme par adénome du pancréas ».
Laval médical, 1953, vol. 18, pp. 1345-1359.
- LEAK (D.), BRUNGES (S.), JOHNS (V.-J.), STARR (Fr. et P.).
« L'excès de médication thyroïdienne et la réponse de la médullo-surrénale à l'hypoglycémie insulémique ».
Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1963, vol. 23, n° 8, pp. 834-836.
- LEGER (L.), LEVI (J.-P.).
« Adénomes langerhansiens et accidents hypoglycémiques ; à propos de 7 cas opérés ».
J. chir., 1961, vol. 82, n° 5, pp. 401-434.
- LEGER (L.), BREHANT (J.).
« Chirurgie du pancréas ».
Masson édit., 1956.
- LEGER (L.) et MAGDELEINE (M.).
« Exploration de l'équilibre glycémique par le test au tolbutamide IV ».
Presse médicale, 1962, n° 51, pp. 2455.

- LEGER (L.), PREMONT (M.) et GUYET-ROUSSET (Mme).
« Les carcinomes langerhansiens ».
Journal de chirurgie, 1960, vol. 80, n° 3, pp. 291-315.
- LEGER (L.), SORS (Ch.), DUBOST (Cl.), MAGDELEINE (M.), LEJEUNE (J.), ROSEAU (E.), LEMAIGRE (G.).
« Les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses extra-pancréatiques ».
Presse médicale, 1963, vol. 71, n° 5, pp. 219-222.
- LEVRAT (M.) et coll.
« Le diagnostic radiologique des tumeurs endocriniennes du pancréas par la stratigraphie axiale transverse ».
Presse médicale, 1962, vol. 70, pp. 679-684.
- LEVY (A.), MARY (A.), BALMES (J.-L.).
« Hyperthyroïdie révélatrice de cancer du pancréas ».
Société des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 15-5-1964.
- LINQUETTE (M.) et LEPRAT (J.).
« Syndromes endocriniens para-néoplasiques - in les syndromes para-néoplasiques ».
35^{me} congrès de médecine. Paris, 1965. Masson édit., pp. 69-94.
- LIEBERMANN (A.A.).
« Manifestations nerveuses et mentales observées dans l'hypoglycémie spontanée ».
Illinois medical journal, 1944, vol. 85, pp. 285-292.
- CORMACK (C.-J. Mc), SKILLERN (P.-G.), HOERR (S.O.).
« Multiple, simultaneous by occurring, endocrine tumors ».
Scientific Proceedings (the american journal of pathology), 1956, vol. 32, n° 3, pp. 632.
- MAILLET (P.).
« Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme ».
Thèse de médecine de Lyon, 1943.
- MALLET-GUY (P.) et BONNEFOY (J.-C.).
« Adénomes langerhansiens ».
E/M. C., 1962, n° 7, fasc. 7107.
- MALLET-GUY et BONNEFOY (J.-L.).
« Adénomes langerhansiens ».
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1962, Foie-Pancréas, 71070 — A — 10.
- MALLET-GUY (P.), GERARD (M.) et FEROLDI (J.).
« A propos d'un cas d'hyperinsulinisme ; adénome langerhansien dissimulé, découvert à la coupe de la pièce de pancréatectomie ».
Lyon médical, 1951, pp. 421.
- MANNING (P.-C.), MOLNAR (G.-D.), BLACK (B.-M.), PRESTLEY (J.-T.), WOOLNER (L.-B.).
« Phéochromocytoma, hyperthyroidism and thyroid carcinoma occurring coincidentally: Report of a case ».
New-Eng. J. Med., 1962, vol. 268, pp. 68-72.
- MARKS VINCENT
« Test au glucagon dans les hypoglycémies par tumeurs langerhansiennes ».
British medical journal, 1960, n° 5185, pp. 1539-1541.
- MARSHALL et SLOPER
« Adénomatoses multiples ».
J. Pathol. Bacteriol., 1954, vol. 68, n° 1, pp. 225-228.
- MARSHALL (S.-F.).
« Islet cell tumors of the pancreas producing hypoglycemia ».
Surg. Clin. North America, 1958, vol. 38, pp. 775-784.
- MARTIN (J.-F.), PLANCHU (M.) et FEROLDI (J.).
« Les adénomes langerhansiens ».
J. méd. Lyon, 1951, vol. 32, pp. 173-185.
- MERCADIER (M.).
« Traitement chirurgical des tumeurs insulaires hypersécrétantes et de l'hyperinsulinisme ».
Cahiers du collège de médecine des Hôpitaux de Paris, 1961, vol. 1, n° 47, pp. 507-512.
- METTER (W.-V.), OWENS (H.) et HIMWICH (H.).
« Cortical and rhinencephalic electrical potentials during hypoglycemia ».
Archives of neurology and psychiatry, 1958, vol. 80, n° 3, pp. 314-320.
- MEYER (J.-S.), PORTNOY (H.-D.).
« Localized cerebral hypoglycemia stimulating shock. A clinical and experimental study ».
Neurol., 1958, vol. 8, n° 8, pp. 601-614.
- MIEHER (W.-C.), HARTROCK (R.).
« Peptic ulcer as a manifestation of familial polyendocrine disease ».
J.A.M.A., 1962, vol. 179, pp. 854-858.
- MIROUZE
« Les conséquences endocriniennes de l'hyperinsulinisme ».
Presse médicale, 1962, vol. 69, n° 54, pp. 2499-2500.

- MIROUZE (J.), BORIES (A.), AZEAU, JAFFIOL (C.), DOSSA (J.), STINGER (A.), JANBON et BOLMES (P.).
« Hypoglycémie par adénome langerhansien. Etude d'observations avant et après adénomectomie ».
Sté sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, 21-2-1964.
- MOLDAWER and coll.
« Un nouveau syndrom familial: l'association d'adénomes parathyroïdiens, pancréatiques et anti-hypophysaires ».
Am. J. Med. sciences, 1954, vol. 228, n° 2, pp. 190-207.
- MORUZITG
« Action de l'hypoglycémie insulémique sur l'activité spontanée et provoquée de l'écorce cérébrale ».
C. R. Soc. Biol., 1938, pp. 1181-1184.
- MOUNIER-KUHN (A.) et DESJACQUES (P.).
« Les adénomes langerhansiens ».
Presse médicale, 1961, n° 48, pp. 2141.
- MULDER (D.), BASTRON (J.), et LAMBERT (E.).
« Hyperinsulinism neuropathy ».
Neurology, 1956, vol. 6, n° 9, pp. 627-635.
- MULLER (B.), GEREST (F.), et ABRIOL (J.-L.).
« Contribution à l'étude clinique des épithéliomas langerhansiens hypoglycémisants (à propos de 2 observations personnelles) ».
Journal de méd. de Lyon, 1963, vol. 44, n° 1031, pp. 759-783.
- MULDER (D.-W.) et RUHSTON (J.-G.).
« Hyperinsulinism, rare cause of epilepsy ».
Neurology, 1959, vol. 9, n° 4, pp. 288-289.
- NAKACH (Norbert).
« Contribution à l'étude de la pathologie langerhansienne ».
Faculté de méd. de Paris, thèse, n° 917, 1958.
- NOURON (D.-V.).
« Familial phéochromocytome and thyroid carcinoma ».
Annals of internal medicine, 1964, vol. 60, n° 6, pp. 1028-1040.
- PATEL (J.), WAJCNER (M^{me} G.) et CORMIER (J.-H.).
« Adénomes langerhansiens hypoglycémisants ».
Données chirurgicales et anatomo-pathologiques
P. M., 1965, vol. 73, n° 5, pp. 223-228.
- PERKINS (H.-A.), DESFORGES (J.-F.) et GUTTOS (C.-G.).
« Adénomes langerhansiens: la différenciation d'avec l'hypoglycémie fonctionnelle ».
New-England journal of medicine, 1950, vol. 243, n° 8, pp. 281-324.
- PORTER (M.-R.) et FRANTZ (V.-K.).
« Tumeurs associées à l'hypoglycémie: tumeurs pancréatiques et extra-pancréatiques ».
Am. journal of medicine, 1956, vol. 21, n° 6, pp. 944-961.
- PRIESTLEY (J.-T.), CONFORT (M.-W.) et RADCLIFFE (J.).
« Pancréatectomie totale pour hyperinsulinisme dû à un adénome des îlots ».
Annals of surgery, 1944, vol. 119, n° 2, pp. 211-221.
- PUTELAT (R.), DIDIER (J.-P.), GARCHER (C.).
« A propos d'un cas d'hyperthyroïdie para-néoplasique ».
Soc. des Sc. Médic. de la Côte-d'Or, 5 mai 1965.
- QUARRIER (S.-S.), et BINGHAM (C.-T.).
« Adénomes du pancréas ».
Annals of surgery, 1942, vol. 115, n° 3, pp. 363-318.
- REMINE (W.-T.), SCHOLZ (D.-A.) and PRIESTLEY (J.-T.).
« Hyperinsulinism ».
Amer. J. Surg., 1960, vol. 99, n° 31, pp. 268-282.
- RICHARDSON (J.-C.) et MILL (F.-M.).
« Neurology diagnosis of pancreatic islet-cell adenoma with hyperinsulinism ».
Neurology, 1957, vol. 7, n° 11, pp. 793-797.
- ROGERS (F.-A.).
« Islet cell tumors of the pancreas and hyperinsulinism ».
Amer. J. Surg., 1960, vol. 99, n° 31, pp. 268-282.
- ROMANI (J.-D.) et BLUME.
« L'activation thyroïdienne consécutive à l'agression insulémique chez le rat ».
C. R. Soc. Biol., 1954, vol. 148, pp. 251-254.
- ROUX (M.), ARSAC (M.), CHABOT (J.), ROUSSEAU (J.), VAYRE (P.).
« Cancer glandulaire et adénome langerhansien d'évolution concomitante ».
Journal de chirurgie, 1959, vol. 77, n° 1, pp. 40-49.
- ROUX (G.), MIROUZE (J.), MARCHAL (G.), PAGES (A.), BAUMEL (H.), GRASSET (D.).
« Hypoglycémie spontanée maligne. Adénomectomie langerhansienne ».
Ann. chirurg., 1960, vol. 14, n° 15-16, pp. 899-908.

RUNGE

« Insulinome simulant l'épilepsie ».
Neurology, 1957, vol. 7, n° 12, pp. 870-872.

SENDRAIL (M.).

« L'insulinisme hypoglycémique bénin ».
Rev. méd. de France, 1940, pp. 335-355.

SENDRAIL (M.).

« L'hyperinsulinisme ».
Masson et Cie, 1947.

SENDRAIL (M.).

« Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques ».
Revue du Praticien, 1957, vol. 7, n° 26, pp. 2843-2853.

SENDRAIL (M.).

« Les hypoglycémies d'origine langerhansienne ».
Cahiers du collège de médecine des Hôpitaux de Paris, 1960, vol. 1, n° 7, pp. 463-470

SENDRAIL (M.).

« Diabète et syndromes thyroïdiens. Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 11 mai 1962 : éd. méd. Flammarion, Paris, III, p. 113-122.

SENDRAIL (M.), BAZER (A.) et GLEIZES (L.).

« Intérêt de l'examen cytologique des pièces de biopsies pancréatiques dans l'hyperinsulinie spontanée ».
Acta chir. Belgica, suppl., 1968.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Aspects nouveaux de la physiologie insulaire : insuline, hormone de choc et hormone à potentiel inflammatoire ».
Le diabète, 1959, vol. 7, n° 5, pp. 171-175.

SENDRAIL (M.), et BLUM (C.).

« L'insuline agent de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ».
Journées endocrinologiques de la Pitié (1961). Actualités endocrinologiques, éd. médecine pratique, 1961, vol. 47, pp. 69.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Les variations comparées du phlogogramme sous sollicitation insulinaire ou corticotrophique ».
Ann. endoc., 1958, vol. 19, pp. 6.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Régularisation thyroïdienne au cours de l'agression insulinaire chez le chien normal et le chien hypophysectomisé ».
Premier colloque européen d'endocrinologie, Barcelone, 1961.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« L'insuline, agent de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ».
Journées endocrinologiques de la Pitié, 1961.
in Actualités endocrinologiques, éd. méd. pratiques, 1961, vol. 47, p. 69.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Les données nouvelles sur les effets corticotropes et thyrotropes de l'insuline ».
Vie méd., 1963, vol. 44, pp. 78-85.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Régularisation thyroïdienne post-insulinique sous surrénalectomie chez le chien ».
Ann. endoc., 1963, vol. 24, n° 6, pp. 1003-1007.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« Effet de l'hypophysectomie sur la réaction de stimulation-thyroïdienne post-insulinique chez le chien surrénalectomisé ».
Ann. endoc., 1964, vol. 25, n° 6 bis, pp. 723-726.

SENDRAIL (M.), BLUM (C.).

« L'insuline, hormone de stimulation hypophysaire et corticale ».
Rev. méd. Toulouse, 1965, vol. 1, n° 3, pp. 189-193.

SENDRAIL (M.), GERAUD (A.), BAZEX (A.), et GLEIZE (L.).

« Sur l'étude cytologique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinisme tumoral et dans l'hyperinsulinisme fonctionnelle ».
Bull. Académie nat. médecine., 1957, vol. 141, n° 11-12, pp. 244-250.

SENDRAIL (M.), GRIMAUD (M.), GERAUD (J.), BAZEX (A.), et GLEIZES (L.).

« Les enseignements de l'étude cytologique du pancréas insulaire dans la chirurgie des hypoglycémies chroniques ».
Revue internationale d'hépatologie, 1958, vol. 8, n° 1, pp. 23-48.

SENDRAIL (M.), SENDRAIL-PESQUE (Marie), FABRE (J.).

« Sur les discordances entre aspects cytologiques et réactions sécrétantes dans les adénomes langerhansiens ».
Rev. franç. endocrinologie clin., 1963, vol. 4, n° 4.

SIERACKI (J.), MARSHALL (R.-B.), HORN (R.).

« Tumors of the pancreatic islets ».
Cancer, 1960, vol. 13, n° 2, pp. 347-357.

- SCHMID (J.-R.), LABHART (A.) and ROSSIER (P.-H.).
« Relationship of multiple endocrine adenomas to syndrom of ulcerogenis islet cell adenomas (Zollinger Ellison) occurence of both syndromes in one Family ». Amer. J. Med., 1961, vol. 31, pp. 343-353.
- SCHOLZ (D.-A.), REMINE (W.-H.) and PRIESTLEY (J.-T.).
« Hypersinsulinism : review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors ». Proceed. Staff meet Mayo Clinic, 1960, vol. 35, n° 19, pp. 545-550.
- SIERACKI (J.-C.), MICHAEL (J.-E.) and CLARK (D.-A.).
« The demonstration of beta-cells in pancreatic islets and their tumors ». Stain technol., 1960, vol. 35, pp. 67-69.
- SIGWALD (J.), BOUHIER (D.) et WEISS (Cl.).
« Hypoglycémie spontanée très grave avec manifestations convulsives et coma récidivant presque quotidiennement. Action de la cortisone à petites doses ». Rev. neurol., 1954, vol. 90, n° 3, pp. 218-322.
- SIPPLE (J.-H.).
« Association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroïd gland ». Amer. J. Méd., 1961, vol. 31, pp. 163-166.
- SKILLERN (P.-G.), RYNEARSON (E.-H.).
« Medical aspect of hypoglycemia ». The Journal of clinical endocrinology, 1953, vol. 13, pp. 587-603.
- SKILLERN (P.-G.), CORMACK (L.-J. Mac), HEWLETT (J.-S.) and CRILE (G.).
« Hyperinsulinism due to islet cell tumors simulating sarcoma : a report of two cases of large tumors composed of round and spinde cells associated withhypoglycemia ». Diabète, 1954, vol. 3, pp. 133-140.
- SMITH (R.-A.).
« Spontaneous hypoglycemia coma in childhood ». Neurology, 1959, vol. 9, n° 4, pp. 303-304.
- TAOUREL (L.).
« Contribution à l'étude des hypoglycémies par adénome langerhansien. (A propos d'un cas suivi pendant 6 ans et guéri par adénomectomie). Thèse Paris, 1952.
- THOMERET, DUBOST (Cl.) et DEUIL (R.).
« Guérison d'hypoglycémie grave par l'ablation d'un adénome pancréatique des îlots de Langerhans ». Mémoires académie de chirurgie, 1958, vol. 64, n° 1 à 3, p. 61.
- TODD (J.), COLLINS (Ab.) et coll.
« Syndromes mentaux par insulīnomatose (tumeur des îlots de Langerhans) ». Brit. Med. J., 1962, n° 5308, pp. 828-831.
- TOM (M.-I.) et RICHARDSON (J.-C.).
« Hypoglycemia from islet cell tumoral pancreas with amyotrophy and cerebro-spinal neuve cell-changes ; case report ». Journal of neuropathology and experimental neurology, 1951, vol. 10, pp. 57-59.
- TRETHOWAN (W.-H.).
« Persistent sensory symptoms following spontaneous hypoglycemia ». Journal of nervous and mental disease, 1955, vol. 121, n° 3, pp. 274-277.
- UNDERDAHL (L.), WOOLNER (L.) et BLACK (H.).
« Les adénomes endocriniens multiples. Report de 8 cas dans lesquels mes parathyroïdes, l'hypophyse et les îlots de Langerhans du pancréas étaient atteints ». The Journal of clinical endocrinology, 1953, vol. 13, pp. 20-47.
- UNDERWOOD (L.-E.), JACOBS (N.-M.).
« L'adénomatose endocrinienne familiale. Une famille présentant un hyperinsulinisme à manifestation prédominante ». American journal of diseases of children, 1963, vol. 106, pp. 218-223.
- VARAS (E.), ARMANDO.
« Syndrome de Cushing et cancer du pancréas endocrine associés ». Rev. med. de Valparaiso, 1957, n° 2, p. 84.
- VERGE (J.).
« Les pancréas aberrants et leurs nésidioblastomes ». Thèse méd. Toulouse, 1963, n° 15.
- WEINLAND (W.-L.) et WEINLAND (G.).
« Sur les observations E.E.G. au cours du choc insulīnique ». Archiv für Psychiatrie, 1949, vol. 183, pp. 34-44.
- WERNER (S.-C.), SPOONER (M.) et HAMILTON (H.).
« Furthes evidence that hyperthyroïdisme in not hyperpituitarism. Effect of triiodothyronine and sodium iodid ». J. clin. Endocrin. Metab., 1955, vol. pp. 715-723.
- WERNER (P.).
« Genetic Aspects of adenomatosis of endocrine glands ». Amer. J. Med., 1954, vol. 16, pp. 362-371.

- WILLIAMS (E.-D.), and CELESTIN (L.-R.).
« The association of bronchial cammoid and pleuriglandular adenomatosis ». Thorax, 1962, vol. 17, p. 120.
- YAEGER (C.-L.), SIMON (A.), MARGOLIS (L.-M.), BURCH (N.-R.).
« E.E.G. studies in pat hypoglycémie coma ». J. New. Ment. Dis., 1953, vol. 118, pp. 435-441.
- ZAGURY (D.), BRUX (J. de), ANCLA (M.) et LEGER (L.).
« Etude des îlots de Langerhans du pancréas humain au microscope électronique ». Presse médicale, 1961, vol. 69, pp. 887-890.
- ZELMANOVITZ (W.) et coll.
« Hyperinsulinisme par adénome des cellules langerhansiennes. Etude de l'évolution d'un cas avec hyperactivité thyroïdienne compensatrice probable ». Arg. Brasil Endoc., 1962, vol. 11, n° 3, pp. 223-232.
- ZIMMER (F.-E.).
« Islet cell carcinoma treated with alloxan associated with calcified hepatic metastase and thyrotoxis myopathis ». Ann. int. med., 1964, vol. 61, pp. 543-548.

